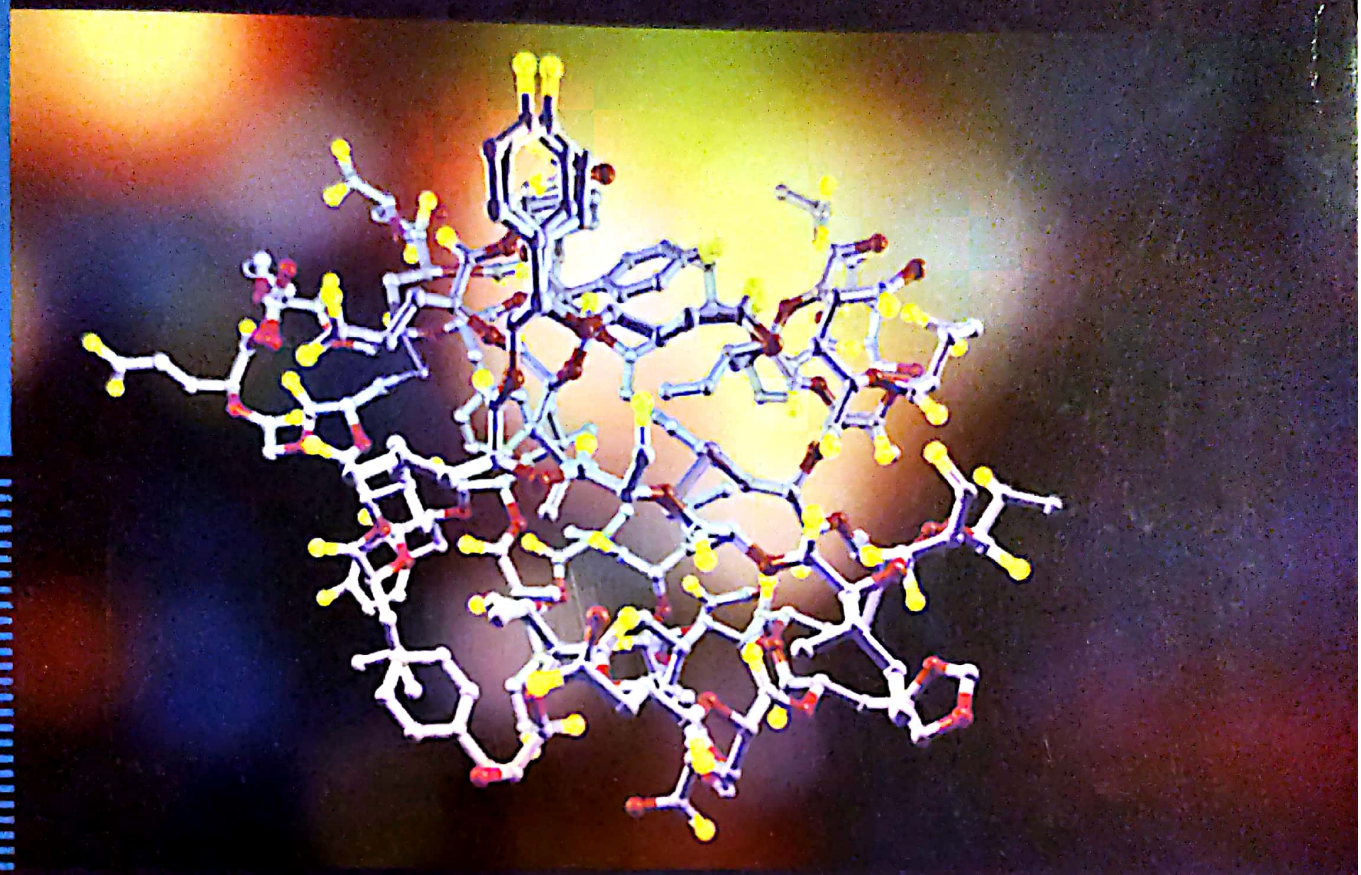
MEDICINĂ

Denisa Marilena MARGINĂ
Daniela GRĂDINARU
Cristina Manuela DRĂGOI
Alina Crenguța NICOLAE
Anca UNGURIANU



BIOCHIMIE

PENTRU FARMACIȘTI

Hormonii în reglarea proceselor metabolice

Scanned with OKEN Scanner

DENISA MARILENA MARGINĂ
DANIELA GRĂDINARU
CRISTINA MANUELA DRĂGOI
ALINA CRENGUȚA NICOLAE
ANCA UNGURIANU

BIOCHIMIE

PENTRU FARMACIȘTI

Hormonii în reglarea proceselor metabolice

EDITURA UNIVERSITARĂ
București, 2021

Scanned with OKEN Scanner

Colecţia MEDICINĂ

Referenţi ştiinţifici: Academician Prof. Dr. CONSTANTIN IONESCU-TIRGOVISTE, Academia Română, Academia de Ştiinţe Medicale, Asociaţia Medicală Română
Prof. univ. dr. DOINA DRĂGĂNESCU, UMF Carol Davila, Bucureşti

Redactor: Gheorghe Iovan
Tehnoredactor: Ameluţa Vişan
Coperta: Monica Balaban

Editură recunoscută de Consiliul Naţional al Cercetării Ştiinţifice (C.N.C.S.) şi inclusă de Consiliul Naţional de Atestare a Titlurilor, Diplomelor şi Certificatelor Universitare (C.N.A.T.D.C.U.) în categoria editurilor de prestigiu recunoscut.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Biochimie pentru farmacişti : hormonii în reglarea proceselor metabolice / Denisa Marilena Margină, Daniela Grădinaru, Cristina Manuela Drăgoi, ... -
Bucureşti : Editura Universitară, 2021
Conţine bibliografie
ISBN 978-606-28-1252-2

I. Margină, Denisa-Marilena
II. Grădinaru, Daniela
III. Drăgoi, Cristina Manuela

615

DOI: (Digital Object Identifier): 10.5682/9786062812522

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate, nicio parte din această lucrare nu poate fi copiată fără acordul Editurii Universitare

Copyright © 2021
Editura Universitară
Editor: Vasile Muscalu
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33, Sector 1, Bucureşti
Tel.: 021.315.32.47
www.edituraunIversitara.ro
e-mail: redactia@edituraunIversitara.ro

Distribuţie: tel.: 021.315.32.47 / 0745 200 718/ 0745 200 357
comenzi@edituraunIversitara.ro
www.edituraunIversitara.ro

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Pentru „Știința Medicamentului", importanța studierii hormonilor se regăsește cronologic chiar în istoria descoperirilor acestor „mesageri chimici" – o istorie a intuiției, a căilor greșite, a perseverenței și a speranței. În anul 1905 Ernest Starling le prezenta confraților săi de la *Royal College of Physicians of London*, celebra conferință *„The Chemical Correlation of the Functions of the Body"*, în care introducea pentru prima dată termenul de **„hormon"**, denumit astfel de la *hormao* (în limba greacă - a excita sau a stârni).

În România, în anul 1909, C.I. Parhon și M. Goldstein publicau *Les secretions internes* – primul tratat de endocrinonologie din lume, iar în 1916 N. Paulescu descoperea insulina. În anii 1920, folosirea insulinei ca tratament a transformat diabetul dintr-o condamnare la moarte într-o boală cronică.

În Istoria cunoașterii lor, hormonii au trecut de la statutul de îngeri și demoni misterioși ai organismului nostru, la una dintre cele mai dezbătute și explorate specialități medicale. Este dovedit faptul că hormonii controlează (aproape) totul: creșterea, metabolismul, comportamentul, sexul și reproducerea, lactația, ciclurile somn-veghe, schimbările de dispoziție, stresul, durerea, sistemul imunitar, lupta și abandonul...

Ceea ce îi face să fie atât de remarcabili – în comparație cu toate celelalte biomolecule – este modul aparent magic în care ei funcționează: ei „excită" receptorii unor celule-țintă, apăsând pe „întrerupătoare" ce declanșează sau stopează procesele biochimice.

Studiul hormonilor este fascinant deoarece el integrează biochimia, anatomia, fiziologia și patologia...Cele mai noi descoperiri în biologia celulară și moleculară, în imunologie și genetică, explică în prezent mecanismele secreției și acțiunii hormonilor, și mecanismele bolilor endocrine, deci au o aplicabilitate și un impact major în elaborarea unor tratamente vitale.

Scanned with OKEN Scanner

Prin această Carte de **Biochimie – Hormoni** încercăm să „demitizăm" aceste molecule dar fără să le luam din puterea lor uimitoare, și să aducem în fața studenților noștri – viitori farmaciști, o mică parte din **știința hormonilor**...Astfel ne dorim să continuăm calea insuflată de inițiatorii și mentorii Disciplinei noastre de Biochimie!

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Introducere 5

Capitolul 1.Molecule biologic active cu rol reglator. Hormonii 13
1.1. Istoric 13
1.2. Comunicarea în sistemele biologice 15
1.3. Caracteristicile secreţiei hormonale. Definiţie 17
1.4. Organizarea sistemului hormonal 18
1.5. Transportul hormonilor în organism 19
1.6. Metabolizarea/eliminarea hormonilor 19
1.7. Clasificarea hormonilor 20
1.8. Căi de semnalizare celulară. Generalităţi 22
1.8.1. Mecanisme de semnalizare celulară 24
1.8.2. Receptorii intracelulari 25
1.8.3. Receptorii membranari 26
1.8.4. Receptori cu activitate enzimatică intrinsecă 37
1.9. Mecanisme de acţiune ale hormonilor 38
1.9.1. Mecanismul de acţiune al hormonilor cu receptori membranari 38
1.9.2. Mecanismul biochimic de acţiune al hormonilor cu receptori nucleari 41

Capitolul 2. Hormonii hipotalamici 42
2.1. Generalităţi 42
2.2. Nomenclatura hormonilor secretaţi de hipotalamus 43
2.3. Somatoliberina – STH-RH sau SRH (GRH) 47
2.4. Somatostatina (STH-IH) 47
2.5. Tireoliberina (TSH-RH/TRH) 48
2.6. Corticoliberina (CRH) 49
2.7. Gonadoliberina (GnRH – *Gonadotropin-releasing hormone*) 50
2.8. Prolactoliberina (PRH) 50

Capitolul 3. Hormonii hipofizari 51
3.1. Generalităţi 51
3.2. Hormonul de creştere (*Growth hormone* – GH) 52

Scanned with OKEN Scanner

3.3. Hormonul tireostimulator/tireotrop (*Thyroid stimulating hormone* – TSH) 55
3.4. Hormonul adrenocorticotrop/ corticotropina (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH) 56
3.5. Gonadotropinele (*Luteinizing hormone* – LH, *Follicle-stimulating hormone* – FSH) 58
3.6. Prolactina (PRL) 59
3.7. Hormonii hipofizei intermediare. Hormonul melanotrop (melanostimulator), MSH 59
3.8. Hormonii hipofizei posterioare 60
3.8.1. Oxitocina 61
3.8.2. Vasopresina (*antidiuretic hormone* – ADH) 61

Capitolul 4. Hormonii paratiroidieni 63
4.1. Glandele paratiroide 63
4.2. Hormonul paratiroidian (parathormonul – PTH) 64
4.3. Calcitonina 67

Capitolul 5. Hormonii timusului 70
5.1. Generalităţi 70
5.2. Rolul hormonilor timici în activarea sistemului imunitar 73
5.3. Afecţiuni asociate cu tulburări ale secreţiei timice 74

Capitolul 6. Hormonii pineali (epifizari) 77
6.1. Istoric 77
6.2. Anatomia şi structura glandei pineale 78
6.3. Structurile hormonilor pineali 79
6.4. Biosinteza melatoninei 80
6.4.1. Reglarea sintezei de melatonină. Dinamica sintezei de melatonină 83
6.5. Catabolismul melatoninei 85
6.6. Receptorii melatoninei 86
6.7. Rolul fiziologic şi utilizările terapeutice ale melatoninei 87
6.8. Tulburări de secreţie ale glandei pineale 94

Capitolul 7. Hormonii pancreatici 96
7.1. Pancreasul – localizare şi structură 96
7.2. Insulina 97
7.2.1. Istoric 97
7.2.2. Structura insulinei 97
7.2.3. Biosinteza şi secreţia insulinei. Peptidul C 98
7.2.4. Transportorii de glucoză (GLUT, SGLT) 99

Scanned with OKEN Scanner

7.2.5. Mecanismul secreţiei de insulină la nivelul celulelor beta-pancreatice 100
7.2.6. Factorii care influenţează secreţia de insulină 101
7.2.7. Mecanismul biochimic de acţiune a insulinei. Receptorul insulinic 102
7.2.8. Efectele metabolice ale insulinei 106
7.2.9. Homeostazia glucidică. Nivelul de glucoză sangvină (glicemia) 109
7.3. Diabetul zaharat 109
7.3.1. Factorii de risc asociaţi cu diabetul zaharat 112
7.4. Glucagonul 115
7.4.1. Factorii metabolici care influenţează secreţia de glucagon . 116
7.4.2. Mecanismul de acţiune şi efectele metabolice 116
7.4.3. Metabolismul hepatic în inaniţie: rolul glucagonului 120

Capitolul 8. Hormonii ţesutului adipos 121
8.1. Ţesutul adipos – structura şi funcţiile 121
8.2. Implicaţii fizio-patologice ale hormonilor adipocitari 123
8.3. Adiponectina 125
8.4. Leptina 127
8.4.1. Interrelaţia leptină-insulină 128
8.4.2. Efectele biologice ale leptinei 128
8.5. Rezistina 130
8.6. Ometina şi alte adipocitokine 132

Capitolul 9. Hormonii medulosuprarenali 134
9.1. Generalităţi 134
9.2. Glandele suprarenale (adrenale) 134
9.3. Structurile hormonilor medulosuprarenali 135
9.4. Sistemul neuroendocrin simpato-adrenal 136
9.5. Biosinteza noradrenalinei şi adrenalinei 137
9.5.1. Reglarea biosintezei şi secreţiei de hormoni medulo-suprarenali 139
9.6. Catabolismul catecolaminelor 140
9.7. Mecanismul de acţiune al hormonilor medulosuprarenali la nivelul ţesuturilor ţintă 141
9.7.1. Căi de semnalizare mediate de receptorii α adrenergici 141
9.7.2. Căi de semnalizare mediate de receptorii β adrenergici 143
9.7.3. Efectele adrenalinei şi noradrenalinei mediate de receptorii adrenergici 143

Scanned with OKEN Scanner

9.7.4. Receptorul β_3 adrenergic - ţintă terapeutică în obezitate 145
9.8. Hormonii medulosuprarenali – efecte metabolice 148
9.8.1. Adrenalina şi efectul de amplificare biologică la nivelul celulei hepatice 150
9.9. Tulburări de secreţie ale glandelor medulosuprarenale 151

Capitolul 10. Hormonii tiroidieni 152
10.1. Istoricul descoperirii hormonilor tiroidieni 152
10.2. Glanda tiroidă 152
10.2.1. Aşezare anatomică şi generalităţi 153
10.2.2. Structură histologică 153
10.3. Structura chimică a hormonilor tiroidieni 154
10.4. Biosinteza hormonilor tiroidieni 154
10.5. Transportul sangvin al hormonilor tiroidieni 157
10.6. Reglarea biosintezei de hormoni tiroidieni 158
10.7. Catabolismul hormonilor tiroidieni 160
10.8. Mecanismul biochimic de acţiune al hormonilor tiroidieni 161
10.9. Efectele hormonilor tiroidieni la nivel celular şi metabolic 163
10.10. Interrelaţii metabolice ale hormonilor tiroidieni cu vitaminele şi alţi hormoni 164
10.11. Tulburări de secreţie ale glandei tiroide 165

Capitolul 11. Hormonii corticosuprarenali 170
11.1. Istoric 170
11.2. Glandele suprarenale – structură histologică şi funcţie secretorie 171
11.3. Steroidogeneza 172
11.4. Hormonii glucocorticoizi 174
11.4.1. Biosinteza cortizolului 174
11.4.2. Reglarea sintezei şi secreţiei de cortizol 176
11.4.3. Efectele biologice ale cortizolului 178
11.4.4. Mecanismul de acţiune al cortizolului 180
11.4.5. Rolul hormonilor suprarenali (catecolamine şi cortizol) în modularea răspunsului la stres 182
11.5. Tulburările de secreţie ale corticosuprarenalelor 183
11.6. Hormonii mineralcorticoizi 187
11.6.1. Biosinteza aldosteronului 187
11.6.2. Efectele biologice ale aldosteronului: 188
11.6.3. Factorii care intervin în controlul secreţiei de aldosteron... 188

Capitolul 12. Hormonii sexuali feminini 192
12.1. Istoricul descoperirii hormonilor sexuali feminini 192

Scanned with OKEN Scanner

12.2. Organele şi ţesuturile secretoare de hormoni sexuali feminini 192
12.3. Structurile hormonilor estrogeni şi progestativi 194
12.4. Biosinteza hormonilor sexuali feminini 194
12.5. Secreţia şi transportul sangvin al hormonilor ovarieni 196
12.6. Catabolismul hormonilor sexuali feminini 197
12.7. Mecanismul de acţiune al hormonilor sexuali feminini la nivel celular 197
12.8. Efectele generale ale estrogenilor asupra organismului 198
12.8.1. Efectele estrogenilor la nivelul ţesuturilor ţintă. Efectele metabolice 199
12.8.2. Efectele generale ale hormonilor progestativi la nivelul ţesuturilor ţintă. Efectele metabolice 200
12.9. Reglarea biosintezei şi secreţiei de hormoni sexuali feminini 201
12.10. Activitatea sistemului reproducător feminin. Ciclul estral 202
12.10.1. Dinamica hormonală în cadrul ciclului estral 203
12.11. Utilizarea terapeutică a hormonilor sexuali feminini 205
12.11.1. Contraceptivele hormonale 205
12.11.2. Terapia de substituţie postmenopauză 207

Capitolul 13. Hormonii sexuali masculini 208
13.1. Istoricul descoperirii hormonilor sexuali masculini 208
13.2. Organele şi ţesuturile secretoare de androgeni 208
13.3. Structura hormonilor androgeni 209
13.4. Biosinteza hormonilor sexuali masculini 210
13.5. Biosinteza formei active a testosteronului 211
13.6. Secreţia şi transportul sangvin al testosteronului 213
13.7. Catabolismul testosteronului 213
13.8. Reglarea biosintezei şi secreţiei de testosteron 214
13.9. Mecanismul de acţiune al testosteronului în ţesuturile ţintă 216
13.10. Efectele fiziologice şi metabolice ale testosteronului la nivelul ţesuturilor ţintă 217
13.11. Steroizii anabolizanţi 217

Capitolul 14. Hormonii locali 220
14.1. Generalităţi 220
14.2. Hormonii tisulari hipotalamici 221
14.2.1. Peptidele cerebrale (peptidele opioide) 221
14.2.2. Endocanabinoidele 225
14.2.3. Orexinele 227
14.3. Hormonii tractului digestiv 229
14.3.1. Gastrina 229
14.3.2. Grelina 230

Scanned with OKEN Scanner

14.3.3. Peptidele pancreatice 233
14.3.4. Incretinele 235
14.4. Hormonii plasmatici – rolul lor în modularea presiunii arteriale (tonus vascular) 238
14.4.1. Sistemul renină - angiotensină 239
14.4.2. Sistemul endotelinelor 244
14.4.3. Sistemul kininic 246
14.5. Hormonii miocardului. Peptidele atriale natriuretice 249
14.6. Hormonii țesutului renal. Eritropoietina 254
14.6.1. Istoricul descoperirii eritropoietinei 254
14.6.2. Structura chimică a eritropoietinei 255
14.6.3. Expresia eritropoietinei la nivel tisular 255
14.6.4. Biosinteza şi metabolismul eritropoietinei 256
14.6.5. Reglarea biosintezei eritropoietinei 256
14.6.6. Receptorul eritropoietinei 259
14.6.7. Efectele biochimice ale eritropoietinei 261
14.6.8. Manifestări patologice asociate cu perturbări în biosinteza eritropoietinei 264
14.6.9. Utilizarea eritropoietinei în terapie 265
14.6.10. Utilizarea eritropoietinei în dopajul sportiv 266
14.7. Eicosanoidele 267
14.7.1. Generalităţi. Clasificare 267
14.7.2. Prostaglandinele 268
14.7.3. Prostaciclinele şi tromboxanii 275
14.7.4. Leucotrienele 277
14.7.5. Lipoxilinele 281
14.8. Factorul de agregare plachetară 281
14.9. Produşii de metabolism ai acizilor graşi polinesaturaţi din structura membranelor celulare 282
14.10. Hormonii placentari 286

Capitolul 15. Hormonii şi procesul de îmbătrânire 287
15.1. Aspecte clinice şi biochimice ale îmbătrânirii sistemului hormonal 287
15.2. Teoriile îmbătrânirii sistemului hormonal 290
15.3. Axa hipotalamus-hipofiză-suprarenale în îmbătrânire 294
15.4. Axa hipotalamus-hipofiză-gonade în îmbătrânire. Terapia de substituţie a dehidroepiandrosteronului (DHEA) 295
15.5. Axa hipotalamus-hipofiză-somatomedine în îmbătrânire. Terapia de substituţie a hormonului de creştere (GH) 299
15.6. Axa hipotalamus-hipofiză-glandă tiroidă în îmbătrânire 303

Bibliografie 305

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1

MOLECULE BIOLOGIC ACTIVE CU ROL REGLATOR. HORMONII

1.1. Istoric

Denumirea de hormon vine de la grecescul *hormao* – a stârni, a activa, a stimula. Încă de la primele menţiuni în ştiinţă, noţiunea de hormon a făcut referire la molecule biologice care au rolul de a stimula diferite procese/organe.

Observaţii referitoare la existenţa unor organe cu rol în coordonarea proceselor fiziologice au existat din antichitate, încă de la Hippocrate şi Galenus. Iniţial, noţiunile erau adaptate nivelului ştiinţific al vremii, dar treptat, pe măsura evoluţiei cunoştinţelor generale ale omenirii referitoare la anatomia şi fiziologia umană, s-a înregistrat o evoluţie semnificativă a cunoştinţelor din domeniul hormonilor.

Iată doar câteva repere cronologice importante:

- Sec XVI – Bartolomeo Eustachi descoperă în 1563 glandele suprarenale;
- Sec XVII – Reijnier de Graaf descoperă foliculii ovarieni (1667);
- Sec XIX
  - Adolf Berthold cercetează efectele produse de extirparea şi reimplantarea testiculului la cocoş;
  - K.A. Basedow – descrie simptomele hipertiroidismului;
  - Carpenter în '*Cyclopedia of Anatomy and Physiology*' (1852), defineşte pentru prima dată conceptele primare ale controlului metabolic prin molecule cu rol endocrin;
  - T. Addison – descrie boala Addison ca o afecţiune a glandelor suprarenale asociată cu slăbiciune, vomă şi hiperpigmentare cutanată (1855); Societatea Medico-Chirurgicală din Londra a refuzat să îi publice cercetările iar ulterior, Charles Brown-Séquard a demonstrat pe model animal că îndepărtarea suprarenalelor este incompatibilă cu viaţa;
  - Claude Bernard introduce termenul de secreţie internă, referindu-se la eliberarea glucozei din glicogenul hepatic (1855);
  - Brow Sécquard face un autoexperiment cu extract testicular, considerând că acesta ar avea efecte de rejuvenare (1889); apar astfel primele încercări de utilizare terapeutică a hormonilor. Brown Secquard susţine începând cu 1870 că orice organ din corpul uman produce măcar o moleculă cu rol posibil terapeutic;

Scanned with OKEN Scanner

- George Oliver, în 1893, a continuat experimentele de tip „organoterapie" inițiate de Brown Sécquard, demonstrând că un extract de glande suprarenale determină creșterea presiunii arteriale.

Secolul XX reprezintă un moment de cotitură în studiul hormonilor; astfel **Ernest Starling** (1866–1927),introduce în 1905 termenul de hormon pentru a descrie **SECRETINA** – substanță eliberată în sânge, de la nivelul mucoasei duodenale, care reglează activitatea secretorie a stomacului și pancreasului exocrin. Experimentele efectuate de William Bayliss și Ernest Starling au pornit de la cele ale lui Pavlov (care a primit Premiul Nobel în 1904), dar au investigat nu numai reglarea secrețiilor pancreasului pe cale nervoasă. Astfel, Baylis și Starling au evidențiat faptul că, dacă la animalele de experiență se excizează toate terminațiile nervoase către pancreas, secreția acestuia se menține, fiind eliberată ca urmare a traversării tubului digestiv de către alimente; aceste experimente au demonstrat că secreția pancreatică nu este reglată exclusiv pe cale vagală (cum a susținut Pavlov), ci că o substanță secretată de mucoasa intestinală stimulează pancreasul, după ce ajunge în circuitul sangvin. Această moleculă a fost denumită secretină, fiind primul "mesager chimic" identificat. Starling a susținut o serie de conferințe (*Croonian Lectures*), atât în fața *Royal College of Physicians* cât și la *Royal Society,* conferințe în care a prezentat rezultatele studiilor sale sub titlul "*The Chemical Control of the Functions of the Body*". El a afirmat: "*acești mesageri chimici, sau hormoni cum mai sunt numiți, trebuie să fie transportați de la organul în care sunt produși la organul pe care îl vor influența pe cale sangvină, iar nevoile continue ale organismului determină producția lor repetată și circulația în organism*".100 de ani mai târziu, în 2005, John Henderson, de la *St Georges Hospital Medical School* din Londra, publică un articol în *Journal of Endocrinology* în care afirmă că "nu se poate identifica momentul *magic* de la care începe studiul endocrinologiei deoarece principiile acestea au fost utilizate din timpuri imemoriale".

Concomitent, la începutul secolului XX, școala de endocrinologie din România se afirmă. Astfel, în 1909 C.I. Parhon și M. Goldstein au publicat primul tratat de endocrinologie din lume (*Les secretions internes*). În 1916, Nicolae Paulescu a descoperit INSULINA, dar Banting, Best și Macleod au primit premiul Nobel în 1924.

Ștefan Milcu este considerat, alături de Constantin I. Parhon, creatorul școlii românești de endocrinologie, fiind autor al unor monografii apreciate internațional referitoare la timus și respectiv epifiză, precum și al celor două **Tratate de Endocrinologie Clinică**, din 1967 și din 1992 (Ed. Academiei) șiorganizator al primului program de sănătate publică privind „gușa endemică" (figura 1.1).

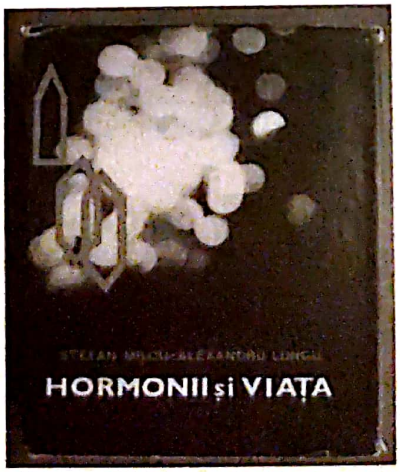


Figura 1.1. Stefan Milcu - Hormonii și viața (Ed. Științifică, 1971)

Scanned with OKEN Scanner

La mijlocul secolului XIX au apărut primele informaţii referitoare la glandele lipsite de duct, glande care comunică direct cu vasele sangvine (*Blütdruesen; blood-glands*); la acel moment era o descriere pur anatomică, iar cei mai mulţi medici includeau în această categorie tiroida, timusul, suprarenalele sau splina.

În anul 1971, studiile au evoluat la nivel celular şi molecular; astfel Earl Wilbur Sutherland, Jr. (1915 – 1974) a primit premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină pentru descoperirile sale referitoare la mecanismul de acţiune al hormonilor, în mod special pentru implicarea mesagerilor secunzi (AMPc) în acţiunea adrenalinei la nivel celular. În conferinţa sa la acceptarea premiului Nobel, Earl W. Sutherland a afirmat "*în urmă cu 25 de ani, când am început studiile privind mecanismul de acţiune al hormonilor, exista ideea că acţiunea hormonilor poate fi studiată în absenţa unei structuri celulare organizate; în timp am realizat că există o posibilitate reală ca hormonii să acţioneze la nivel molecular*". De asemenea, Sutherland susţinea că "*abilitatea celulelor de a primi semnale din afara membranei celulare este fundamentală pentru viaţă*".

1.2. Comunicarea în sistemele biologice

Organismele superioare (mamiferele, omul) prezintă următoarele caracteristici generale:

- Sunt organisme înalt organizate;
- Sunt caracterizate prin înalta specializare a diferitelor tipuri de celule.

Integrarea activităţii diferitelor celule asamblate în ţesuturi necesită sisteme de comunicare atât intracelulare, cât şi intercelulare.

Comunicarea în interiorul celulelor, dar şi între celule, se face prin **molecule,semnale chimice, mesageri chimici,** eliberate de anumite celule (molecule informaţionale), fiind extrem de complexă.

S-a demonstrat că **cele 3 sisteme** care reglează/coordonează funcţionarea întregului organism uman, se găsesc într-o permanentă "informare reciprocă":

- Sistemul nervos (SN);
- Sistemul endocrin (SE);
- Sistemul imunitar (SI).

Toţi factorii patogeni sau diferiţii agenţi stresanţi care acţionează asupra organismului vor acţiona, în acelaşi timp, şi asupra căilor de comunicare sau asupra „semnalelor" care circulă între cele trei sisteme.

Coordonarea proceselor metabolice este realizată de sistemul neuroendocrin:

- **Comunicarea neuronală** se face numai pe distanţe mici; SN este responsabil pentru reglarea pe termen scurt a situaţiilor de criză (milisecunde);
- **Comunicarea hormonală** se poate face şi la distanţă între celula secretoare şi celula ţintă; SE este responsabil mai ales pentru reglarea metabolismului pe termen lung (secunde, ore).

Scanned with OKEN Scanner

Interrelaţiile dintre aceste sisteme se realizează prin numeroşi compuşi – hormoni, neuropeptide, imunomodulatori, neurotransmiţători, citokine, etc., ambele sisteme operând cu ajutorul moleculelor semnal.

Experienţa recentă din domeniul clinic, epidemiologic şi experimental sugerează faptul că patogenia a numeroase afecţiuni mediate imunologic, implică în egală măsură hormoni şi neuromediatori care stabilesc conexiunea între sistemul imunitar şi cel nervos. Spre exemplu, bolile endocrine autoimune – diabetul zaharat de tip I şi tiroidita autoimună- sunt cauzate de dereglarea mecanismelor de toleranţă şi supraveghere imună.

De asemenea, este clar că există o interrelaţie permanentă între SE, SN şi SI, în condiţii fiziologice. Spre exemplu, cortizolul este un imunodepresor puternic, citokinele şi intreleukinele au un efect puternic asupra funcţiilor glandelor endocrine, hormonii sexuali determină comportamentul specific - feminin sau masculin. SN prezintă o reacţie înnăscută la infecţii, iar celulele sistemului imunitar exprimă la suprafaţa lor receptori pentru unii neurotransmiţători, ceea ce permite creierului să moduleze funcţiile acestora şi să contribuie la menţinerea homeostaziei ca răspuns la factorii de mediu.

De asemenea, celulele imunitare pot sintetiza hormoni cu proprietăţi imunomodulatoare care reduc sau inhibă răspunsul inflamator exacerbat (ex: limfocitele secretă GH – *growth hormone*, iar monocitele secretă *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF).

Un alt exemplu în sprijinul comunicării între cele 3 sisteme este reprezentat de leptină, recunoscută ca fiind una dintre cele mai studiate molecule implicate în comunicarea între SN, metabolism şi homeostazia SI. Leptina este sintetizată în principal, de către ţesutul adipos, dar secundar şi de alte ţesuturi (stomac, muşchi scheletic, placentă). La nivel central, leptina reglează aportul alimentar şi saţietatea, semnalizând raportul între aportul şi consumul de energie. Studiile recente au demonstrat că animalele de laborator deficitare în leptină sau lipsite de receptorul leptinei sunt afectate de obezitate şi manifestă modificări patologice ale procesului de reproducere, ale hematopoiezei, angiogenezei, şi nu în ultimul rând, alterări ale imunităţii înnăscute şi dobândite. Leptina creşte activitatea fagocitică şi secreţia de citokine la nivelul monocitelor şi macrofagelor, favorizează migrarea celulelor imunitare în situsul inflamator prin stimularea sintezei de interferon γ (IFN-γ) şi de molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1).

Scanned with OKEN Scanner

1.3. Caracteristicile secreţiei hormonale. Definiţie

Hormonii transmit informaţii între celule sau în interiorul celulelor, între diferite organite subcelulare.

Hormonii prezintă o serie de caracteristici generale:

- Au proprietatea de a transmite informaţii între celule saula nivel intracelular;
- Sunt substanţe organice cu structuri diferite (polipeptide, derivaţi de aminoacizi, steroizi, lipide);
- Sunt secretaţi direct în sânge, în cantităţi foarte mici;
- Sunt sintetizaţi şi secretaţi:
  - de celule asociate în structuri anatomice individualizate (glande endocrine), care formează **sistemul endocrin glandular**;
  - de celule specializate, izolate, difuzate în ţesuturi (**sistemul endocrin difuz**);
- Exercită **acţiuni reglatoare** – de **stimulare** sau **inhibiţie**.

Conform primei definiţii atribuite hormonilor, aceştia sunt **substanţe biologic active prevăzute cu proprietăţi stimulatoare, care acţionează la distanţă de locul de secreţie.**

În accepţiunea clasică (Starling şi Bayliss, 1905), noţiunea de **hormon** defineşte un compus chimic elaborat de o celulă sau un grup de celule specializate (**celule endocrine**), secretat în sânge şi transportat prin sistemul circulator la o **celulă ţintă**, care răspunde printr-o modificare a funcţiei sale.

În prezent, prin **hormon** se defineşte un compus chimic elaborat şi secretat de o celulă care afectează activitatea altei celule.

Astfel, hormonii sunt definiţi ca efectori biochimici endogeni, ca biomolecule semnal sau mesageri chimici cu funcţie reglatoare asupra întregului organism.

Astfel, în funcţie de relaţia dintre **locul de secreţie şi locul acţiunii,** hormoniisunt:

- **Endocrini** (acţionează la distanţă de locul secreţiei, fiind transportaţi sangvin între locul sintezei şi locul de acţiune);
- **Paracrini** (acţionează asupra unor celule din imediata vecinătate a celulei secretante);
- **Autocrini** (acţionează la locul secreţiei) (figura 1.2).

Scanned with OKEN Scanner

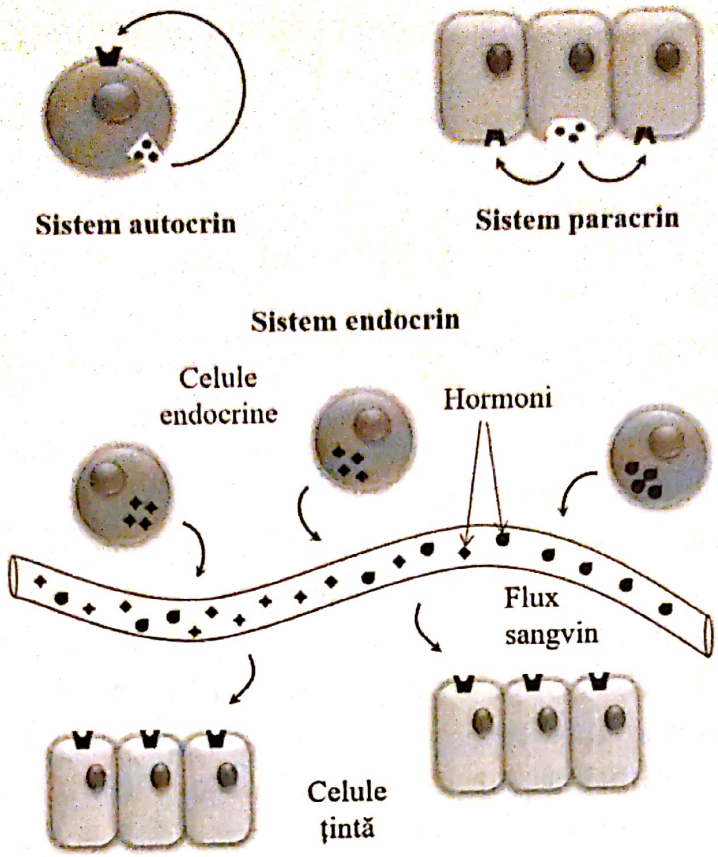


Figura 1.2. Ilustrarea schematică a celor trei tipuri de hormoni – endocrini, paracrini şi autocrini

1.4. Organizarea sistemului hormonal

Totalitatea glandelor endocrine formează **sistemul endocrin**. Glandele pot fi clasificate în funcţie de mai multe criterii, după cum urmează:

A. Glande permanente:
- Hipofiza
- Epifiza
- Tiroida
- Paratiroidele
- Pancreasul endocrin
- Glandele suprarenale
- Glandele sexuale

B. Glande temporare
- Timusul
- Placenta
- Corpul galben (*corpus luteus*)

C. Organe cu funcţii glandulare mixte:
- Pancreasul (endocrin şi exocrin)

Scanned with OKEN Scanner

- Ovarul
- Testiculul

Din **1970,** introducerea metodelor histochimice performante a permis descrierea **celulelor endocrine difuze** (ex: în epiteliile tubului digestiv); apare astfel **sistemul endocrin difuz** sau **paracrin secretor, împreună cu** ideea de **hormon tisular, local.** În această categorie intră, deci, molecule cu rol paracrin sau autocrin, care reglează activitatea celulelor secretante sau celulelor învecinate, fără a circula la nivel sangvin.

Fiind vorba de factori umorali activi, rezultaţi din metabolismul celular, au fost numiţi **factori autacoizi** pentru a sublinia diferenţa între factorii activi proprii fiecărui ţesut şi hormonii circulanţi(***autos*** – propriu, ***akos*** – factor activ, remediu).

Sistemul neuroendocrin difuz îşi are originea în celulele de tip APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation cells*) care secretă molecule de tip aminic şi peptidic şi sunt distribuite la nivelul diferitelor ţesuturi (sistem nervos central, tub digestiv, pancreas, plămâni, etc). În această categorie intră, de exemplu, celulele secretorii difuze de la nivelul mucoasei tubului digestiv, care secretă molecule cu rol hormonal, ce reglează secreţia endocrină locală dar şi secreţia de insulină, absorbţia nutrientelor şi motilitatea tubului digestiv.

1.5. Transportul hormonilor în organism

Hormonii eliberaţi în sânge pot circula fie **liber** (în general este cazul moleculelor de mici dimensiuni cum sunt hormonii medulosuprarenali), fie **legaţi de proteine transportoare specifice**. Aceste proteine transportoare funcţionează că "depozite", contribuind la creşterea timpului de înjumătăţire al hormonilor.

Forma liberă, nelegată, a hormonilor este forma activă, care acţionează la nivelul celulei ţintă; astfel legarea de proteinele transportoare contribuie la reglarea acţiunii, determinând cantitatea de hormon liberă, disponibilă pentru exercitarea acţiunii

1.6. Metabolizarea/eliminarea hormonilor

Îndepărtarea hormonilor din circulaţie este cunoscută în literatură cu terminologia de ***metabolic clearance rate***.

Mecanisme de eliminare (metabolizare) ale hormonilor pot fi:

- Inactivarea hepatică prin metabolism de fază I (oxidare/hidroxilare);

Scanned with OKEN Scanner

- Metabolismul de fază II (glucuronoconjugare, sulfo-conjugare, conjugare cu GSH) urmat de eliminare hepatică sau renală;
- Eliminarea la nivelul celulelor țintă prin internalizarea complexelor hormon-receptor și degradare lizozomală;
- Eliminarea (renală sau intestinală) nemodificată (în proporție foarte mică).

1.7. Clasificarea hormonilor

Clasificarea hormonilor se poate realiza după mai multe criterii:

A. locul de secreție
B. structura chimică
C. mecanismul de acțiune

A. În funcție de locul de secreţie hormonii pot fi:

1. Hormoni glandulari (secretaţi de glande endocrine individualizate)
   - hormonii hipofizari
   - hormonii epifizari
   - hormonii tiroidieni
   - hormonii paratiroidieni
   - hormonii timusului
   - hormonii glandelor suprarenale
   - hormonii ovarieni
   - hormonii testiculari
2. Hormoni tisulari sau locali (secretaţi de celule distribuite în diferite ţesuturi)
   - hormonii tractului digestiv
   - hormonii renali
   - hormonii sangvini
   - hormonii miocardului
   - hormonii ţesutului adipos

B. În funcție de structura chimică hormonii pot fi:

1. Hormoni polipeptidici
   - hormonii hipotalamici
   - hormonii hipofizari
   - hormonii paratiroidieni
   - hormonii timusului
   - hormonii pancreatici
   - hormonii tractului digestiv

Scanned with OKEN Scanner

- hormoni renali
- hormoni sangvini
- hormonii miocardului

2. Hormoni cu structură derivată din aminoacizi
   - hormoni tiroidieni
   - hormoni epifizari
   - hormoni medulosuprarenali
   - Serotonina, Histamina, Tiramina, Triptamina – hormoni locali
3. Hormoni cu structură steroidică
   - hormoni corticosuprarenali
   - hormoni sexuali (feminini şi masculini)
4. Hormoni cu structură lipidică
   - Eicosanoizii (PG, TX, LT, PGI)

C. În funcţie de mecanismul de acţiune la nivel celular:

1. Hormonii cu receptori numai la nivelul membranei celulare (NU intră în celulă), determină formarea mesagerilor secunzi prin intermediul proteinelor G;
   Ex: Hormonii polipeptidici; hormonii medulosuprarenali;
2. Hormonii cu receptori citoplasmatici şi nucleari(NU au receptori transmembranari, traversează membrana, pătrunzând în celulă);
   Ex: Hormonii tiroidieni,hormonii cu structură steroidică.

Mecanismele care determină **efectul biologic** al hormonilor cuprind:

A. Evenimente care se petrec la nivelulmembranelorcelulare ale celulelor ţintă;
   Ex. hormonii cu receptori membranari;
B. Evenimente care se petrec în interiorul celulelor ţintă;
   Ex. hormonii cu receptori nucleari sau cu receptori citoplasmatici.

Din interrelaţiile între sistemele membranare şi cele intracelulare rezultă diversitatea efectelor biologice ale hormonilor (figura 1.3.).

Dacă vorbim despre mecanismele de acţiune ale hormonilor, trebuie menţionat că acestea se încadrează în categoria mai largă a căilor de semnalizare celulară.

Scanned with OKEN Scanner

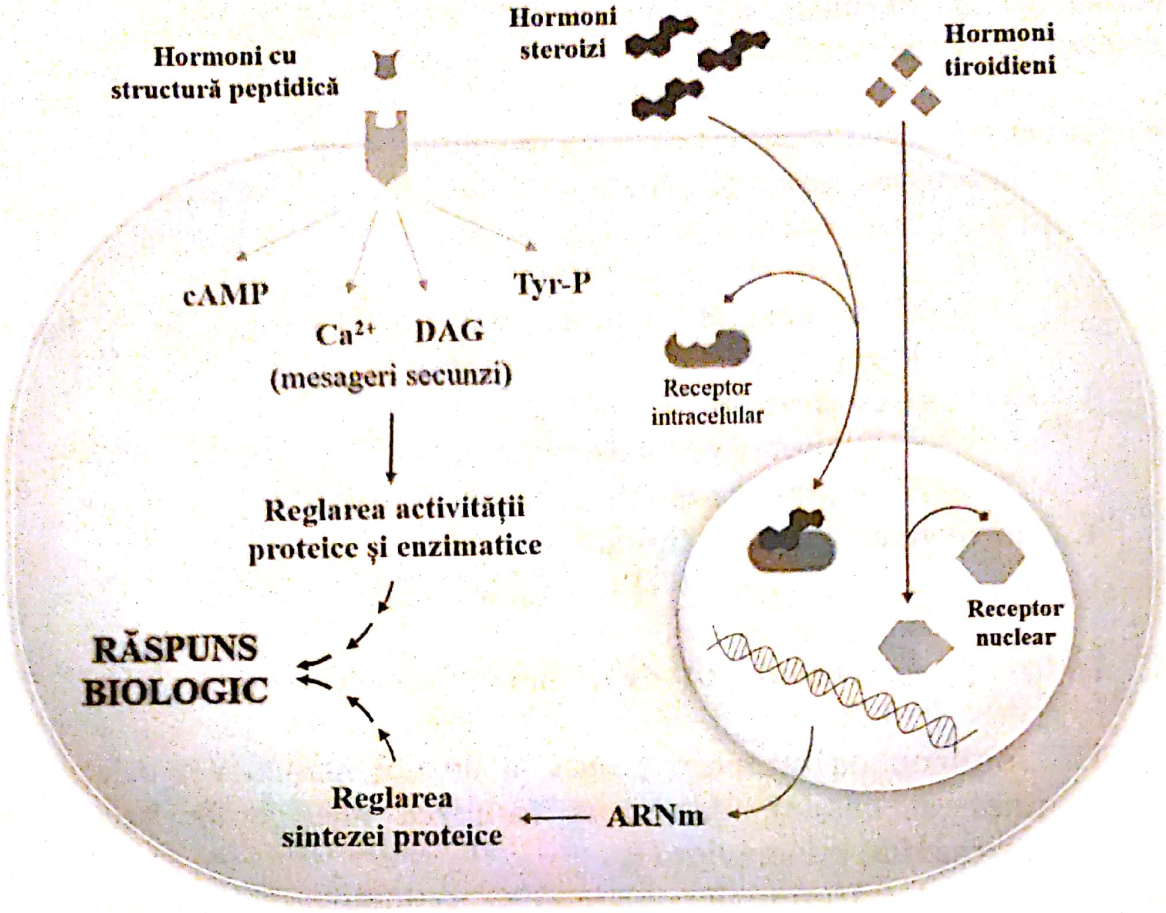


Figura 1.3. Mecanismele generale de acțiune ale hormonilor – hormonii acționează fie la nivel membranar (ex: hormonii polipeptidici), fie direct la nivel nuclear (ex: hormonii tiroidieni și steroidici)

1.8. Căi de semnalizare celulară. Generalități

Semnalizarea celulară (*cell signaling pathways*) a evoluat pentru a permite celulelor izolate să răspundă la semnalele din mediul extracelular. Acest proces a devenit tot mai sofisticat pe măsură ce organismele primitive (monocelulare) au avut nevoie de mecanisme prin care să comunice pentru a se asocia în grupuri de celule → țesuturi.

Comunicarea între celule permite:

- ❖ Morfogeneza;
- ❖ Vindecarea rănilor;
- ❖ Recunoașterea și eliminarea microorganismelor patogene;
- ❖ Menținerea homeostaziei tisulare.

La nivel celular se înregistrează/integrează o serie de semnale care constituie rețeaua generală de căi de semnalizare constituită din:

A. Căi de semnalizare moleculară *(Molecular Signaling Pathways)*:

- Semnale electrice;
- Semnale chimice;

Scanned with OKEN Scanner

B. Căi de semnalizare chimică *(Chemical Signaling)*:
   - Semnalizare extracelulară;
   - Semnalizare intracelulară;

C. Integrarea celulară a semnalizării celulare *(Cellular Integration of molecular signaling pathways)*

Caracteristicile comunicării celulare prin **semnale electrice**:

1. Semnalele electrice se transmit între celule aflate în contact direct *(gap junctions)*;
2. Semnalele electrice inițiază comunicarea intercelulară prin intermediul moleculelor de mici dimensiuni (metaboliți, electroliți);

Astfel de semnale se regăsesc de obicei la nivelul sistemelor membranare excitabile din organismele superioare (neuroni, celule miocardice), dar pot face parte și din traficul transmembranar în alte organisme uni/pluricelulare.

Cel mai frecvent, comunicarea intercelulară în organismele superioare se realizează prin **semnale chimice**. Acest tip de comunicare implică, de exemplu, molecule produse de o celulă sau un grup de celule situat la distanță față de celula țintă (mecanism endocrin) sau alte astfel de molecule semnal care pot fi produse chiar de celula țintă (mecanism autocrin).

Există mai multe tipuri de semnale care se transmit la nivel celular:

- Semnale fiziologice externe (*External microenvironmental physiological signals*) – citokinele, factorii de creștere, hormonii, aminoacizii, ionii, etc;
- Semnale patologice externe (*Externalmicroenvironmental pathological signals*) – molecule eliberate din mediul extracelular ca urmare aleziunilor tisulare sau morții celulare; aceste molecule sunt recunoscute de către macrofage și declanșează răspunsul inflamator:
  - *Danger-associated molecular patterns*(DAMPs)
  - *Pathogen-associated molecular patterns*(PAMPs)
- Semnale interne (homeostatice) – apar ca răspuns la leziunile ADN, sau mitocondriale, la hipoxie, la metabolism etc, fiind de fapt semnale care favorizează adaptarea.

Cele mai multe semnale sunt transmise prin legarea de receptori specifici de la suprafața celulară sau din mediul intracelular, ceea ce permite să se facă distincția între multiplele semnale extracelulare (figura 1.4.).

Scanned with OKEN Scanner

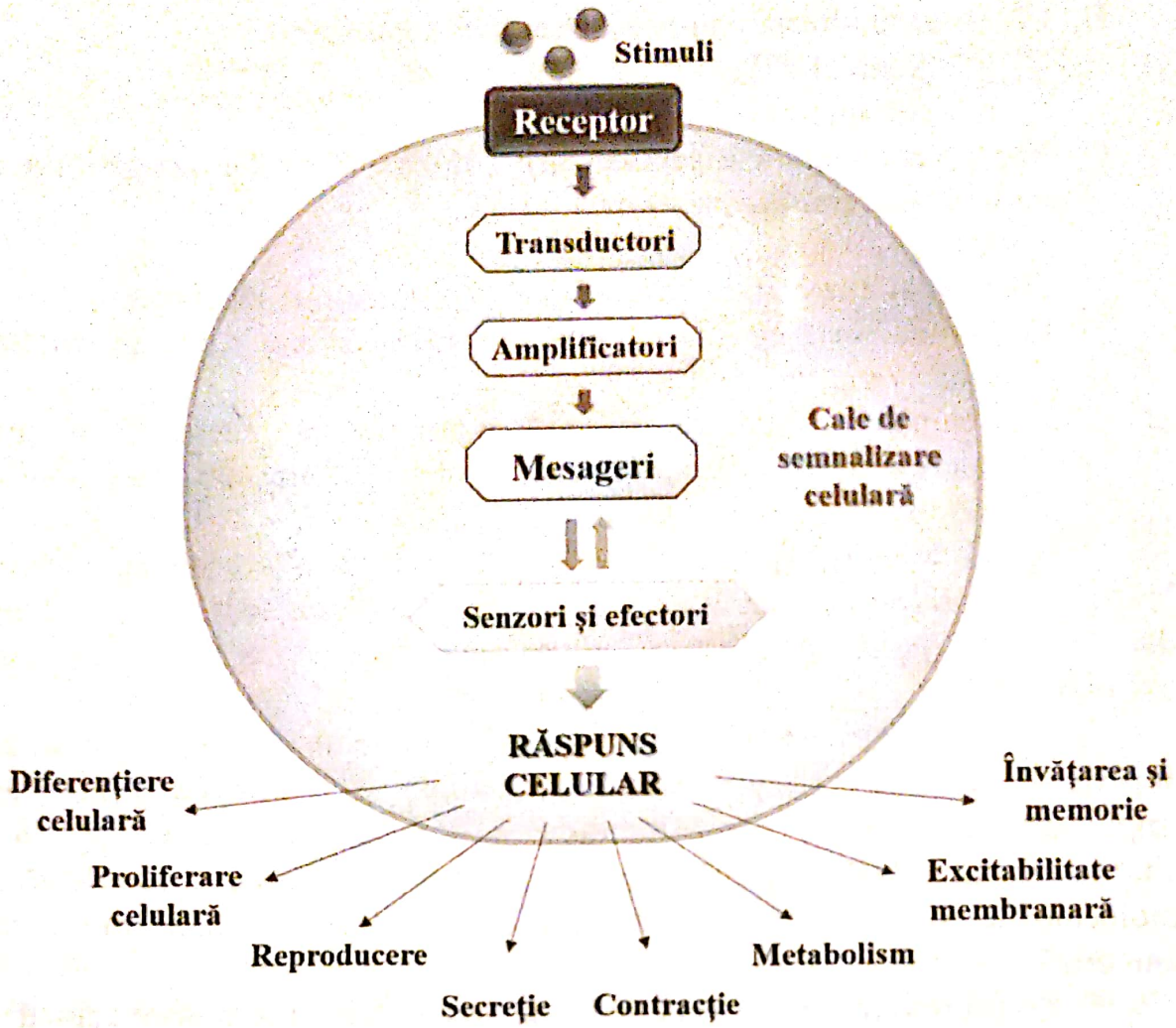


Figura 1.4. Răspunsul celular la semnalele externe

1.8.1. Mecanisme de semnalizare celulară

Căile de semnalizare sunt iniţiate de receptori care percep prezenţa unui semnal activator; acesta traversează o serie de sisteme de traducere intracelulară (*intracellular transducers*) şi sisteme de mesageri secunzi, care pot amplifica semnalul. Senzorii mesagerilor secunzi sunt activaţi, modulează moleculele efectoare şi astfel se înregistrează răspunsul celular.

Complexitatea semnalelor celulare rezultă din interacţiunea (*"cross-talk"*) diferitelor căi de semnalizare.

Moleculele de mici dimensiuni acţionează fie la nivelul unor **receptori membranari**, fie traversează membrana şi acţionează în interiorul celulei, activând receptori **intracelulari (citoplasmatici sau nucleari)**. Molecule mai mari (peptide, proteine) implicate în semnalizare, nu pot traversa membrana celulară şi acţionează la nivelul receptorilor de la suprafaţa celulelor (figura 1.5).

Scanned with OKEN Scanner

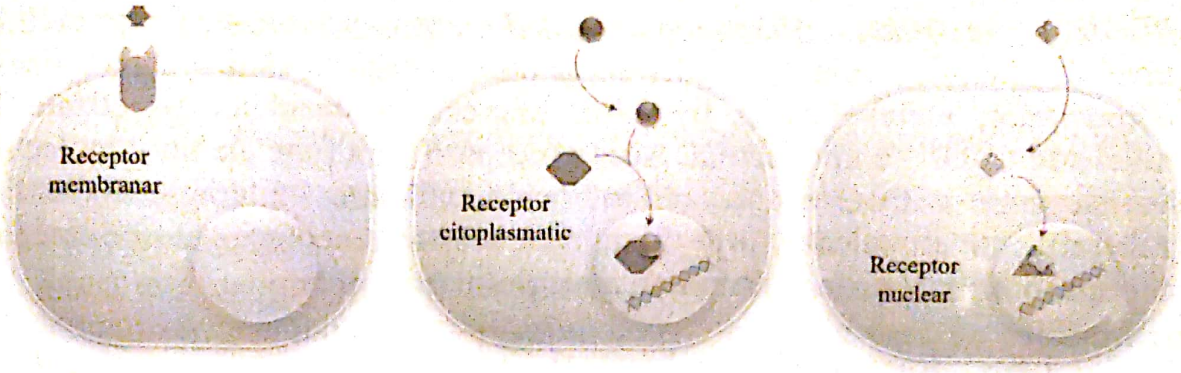


Figura 1.5. Tipurile de receptori asupra cărora pot acționa moleculele semnal (receptori membranari, receptori citoplasmatici, receptori nucleari)

Astfel, există două mari categorii de receptori:

A. receptori intracelulari:
   - Receptori nucleari;
   - Receptori citoplasmatici;

B. receptori membranari.

1.8.2. Receptorii intracelulari

Activarea receptorilor intracelulari/nucleari, induce modificări la nivelul sintezei și procesării intracelulare a proteinelor, cum ar fi:

- Activarea transcripției;
- Stabilizarea post-transcripțională a ARNm;
- Stabilizarea/destabilizarea post-translațională a proteinelor (prin fosforilare, *ubiquitination*, acetilare, oxidare, nitrozilare);
- Degradarea proteică pe calea proteazomului.

Exemple de receptori nucleari:

- *Peroxisome proliferator activated receptors* (PPAR),
- *Liver X-activated receptor* (LXR),
- *Farnesoid X-activated receptors* (FXR),
- *Pregnane X receptor* (PXR).

Acești receptori formează **heterodimeri** (de exemplu cu **9-*cis* *retinoic acid receptor - RXR)* și** se leagă la nivelul unei regiuni specifice ***-hormone-response element* (HRE)** din ADN (inactiv). Astfel **complexul HRE** este activat și se stimulează sinteza unor proteine specifice.

Un exemplu în acest sens este reprezentat de receptorii nucleari PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), care funcționează ca factori transcripționali ce reglează expresia genică la nivelul țesuturilor în care se regăsesc. Există mai multe categorii de receptori PPAR; de exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

PPARγ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) care sunt exprimați la nivelul țesutului adipos, îndeplinesc numeroase funcții: diferențierea adipocitelor, metabolizarea lipidelor, expresia moleculelor sintetizate la nivel adipocitar – adiponectina. Acești receptori sunt ținte ale unor molecule farmacologic active (ex: tiazolidindionele, utilizate în terapia diabetului zaharat), care stimulează, prin modularea acestor receptori, sensibilitatea la acțiunea insulinei și deci diminuarea nivelului glicemiei.

1.8.3. Receptorii membranari

Există 3 mari categorii de receptori la suprafața celulară, care au afinitate pentru semnalele chimice extracelulare:

A. Receptori de tip canale ionice
B. Receptori cuplați cu proteinele G (*G coupled protein receptors* – GCPRs)
C. Receptori cu funcție enzimatică proprie (ex: receptori cu funcție tirozin kinazică intrinsecă)

Receptorii de tip canale ionice – în această categorie intră, de exemplu, receptorii GABA și receptorii acetilcolinei (receptorii nicotinici). Aceștia sunt constituiți din monomeri proteici, așezați la nivelul membranei celulare pentru a forma un canal, care în funcție de liganzii atașați este deschis sau închis, permițând sau blocând traversarea către mediul intracelular/extracelular a anumitor ioni (clorură, potasiu, sodiu, etc). Prin modularea activității acestor receptori acționează numeroase clase de medicamente (ex: benzodiazepinele, agenți gangliolitici, unele parasimpatomimetice, etc).

Receptorii cuplați cu proteine G-constituiți dintr-un lanț polipeptidic cu 7-α-helixuri transmembranare, un domeniu N-terminal extracelular și unul C-terminal intracelular, la nivelul acestora regăsindu-se domeniile pentru legarea agoniștilor și pentru legarea proteinei G.

Receptorii cu funcție enzimatică proprie – prototipul acestei categorii este receptorul insulinei (IR) care este constituit din două subunități α extracelulare care leagă insulina și două subunități β inserate în membrana celulară. Subunitatea β prezintă un domeniu intracelular, cu activitate tirozin-kinazică intrinsecă și situsuri de autofosforilare la nivelul resturilor de tirozină.

Legarea insulinei la nivelul subunității α determină activarea funcției tirozin-kinazice de la nivelul subunităților βale receptorului și auto-fosforilarea resturilor de tirozină din structura receptorului. Ulterior, receptorul fosforilează alte proteine citoplasmatice (IRS-*insulin receptor*

Scanned with OKEN Scanner

substrates) şi determină astfel efectele metabolice în celulele ţintă (celulele musculare, celulele adipoase, hepatocitele).

1.8.3.1. Receptorii cuplaţi cu proteinele G – mecanism de acţiune

Sistemul de semnalizare celulară iniţiat de GCPRs cuprinde mai multe componente:

a. Receptorii membranari – elementele cu rol de „senzori" în procesele de semnalizare celulară, sunt macromolecule proteice care se cuplează cu hormonul, acesta reprezentând primul mesager (mesager prim);
b. Proteinele G – preiau mesajul de la receptorii activaţi, îl decodifică şi îl transmit mai departe, deci reprezintă sistemele transductoare;
c. Sistemele efectoare enzimatice – transmit mesajul decodificat în interiorul celulei şi determină sinteza de mesageri secunzi (ex. adenilat ciclaza catalizează formarea AMPc);
d. Prin intermediul mesagerilor secunzi (precum AMPc) are loc activarea unor protein-kinaze care catalizează procese de fosforilare-defosforilare a altor enzime/proteine specifice pentru diferite procese metabolice;
e. Apar astfel diferite efecte biologice la nivel celular(„răspunsuri biologice") (figura 1.6).

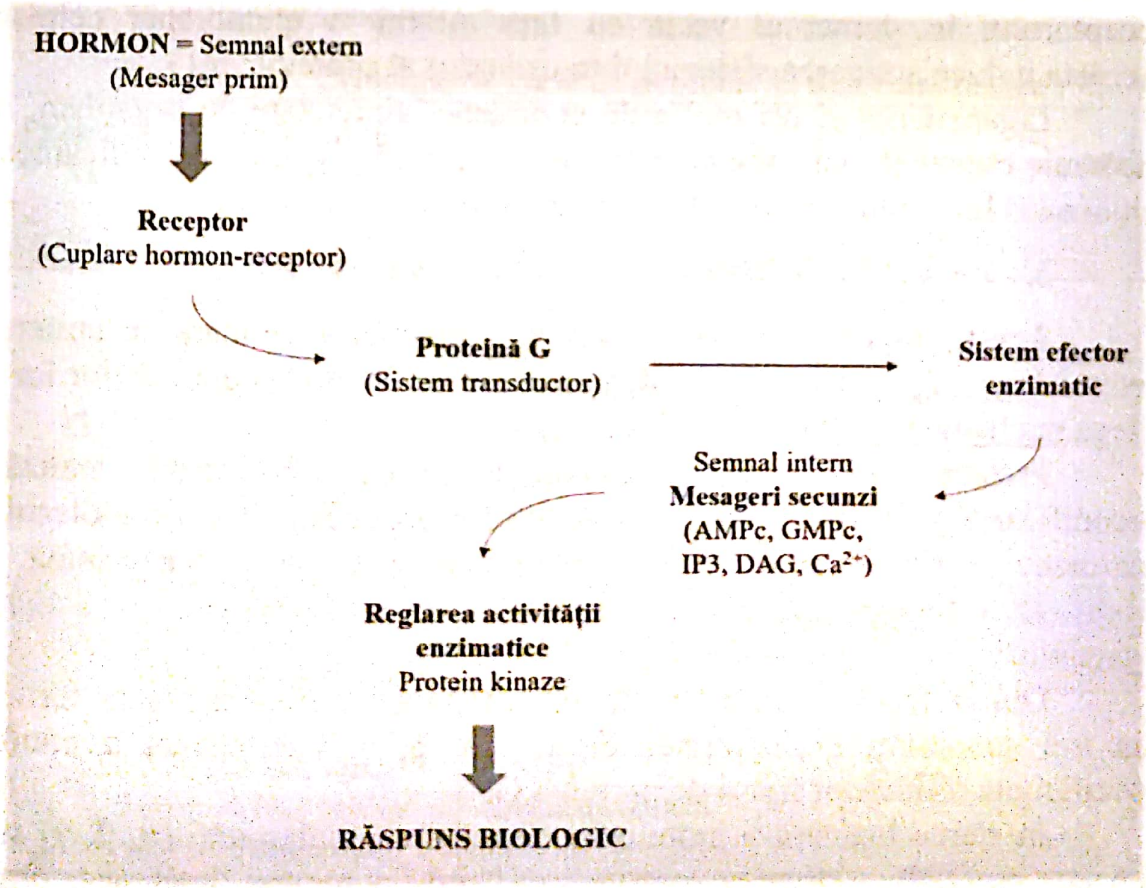


Figura 1.6. Schema generală a mecanismului de acţiune al hormonilor, prin receptori membranari cuplaţi cu proteine G

Scanned with OKEN Scanner

a. *Receptorii membranari*

Sunt glicoproteine localizate la nivelul membranei plasmatice, care interacţionează cu liganzi specifici (hormoni, neurotransmiţători, medicamente) pentru care prezintă o mareafinitate. La nivelul membranelor celulare există un număr de aproximativ 4.000-100.000 receptori, însă numărul de receptori nu este fix, el poate fi modificat în diferite condiţii fiziologice, patologice sau după administrarea de medicamente.

Clasificarea receptorilor se poate face în funcţie de mai multe criterii – structura receptorilor, proprietăţile liganzilor, mecanismul de transmitere a semnalului extracelular în interiorul celulei, etc.

Receptorii au proprietatea de a capta informaţia adusă de un prim mesager (ex: hormonul), adică recunosc şi interacţionează specific un ligand, acesta având anumite particularităţi structurale (după modelul "lacăt – cheie").

Liganzii reprezintă mesagerii extracelulari, care îşi exercită efectele prin cuplare cu receptorul. Interacţiunea ligand-receptor se realizează la concentraţii plasmatice semnal – concentraţii mici 10^{-11} – 10^{-9} mol/L. Se realizează un complex ligand-receptor (sau hormon-receptor) a cărui formare declanşează, în general, o modificare conformaţională a structurii receptorului în domeniul vecin cu faţa internă a membranei celulare. Aceasta induce activarea sistemului transductor al proteinelor G.

Liganzii pot fi ori molecule endogene, sintetizate de organism, ori molecule cu rol farmacologic, având în vedere că numeroase medicamente acţionează la nivelul receptorilor membranari.

b. *Proteinele G: sistemul transductor membranar*

Aceste componente ale căilor de semnalizare celulară au structură heterotrimerică (tip αβγ) şi sunt denumite astfel datorită proprietăţilor lor de a lega nucleotide cu guanină.

Proteinele G membranare acţionează ca transductori, realizând decodificarea şi transmiterea mesajului recepţionat către efectorii moleculari enzimatici intracelulari. Activarea proteinelor G este determinată de modificarea conformaţională a receptorului transmembranar, sub acţiunea ligandului.

Din punct de vedere structural, proteinele G trimerice sunt formate din trei subunităţi polipeptidice diferite α, β, γ; subunitatea α conferă specificitate diferitelor tipuri de proteine G.

În starea inactivă a proteinelor G, cele trei subunităţi (α, β, γ) sunt asociate cu GDP. Activarea proteinelor G presupune disocierea acestora şi asocierea subunităţii α cu GTP (figura 1.7).

Scanned with OKEN Scanner

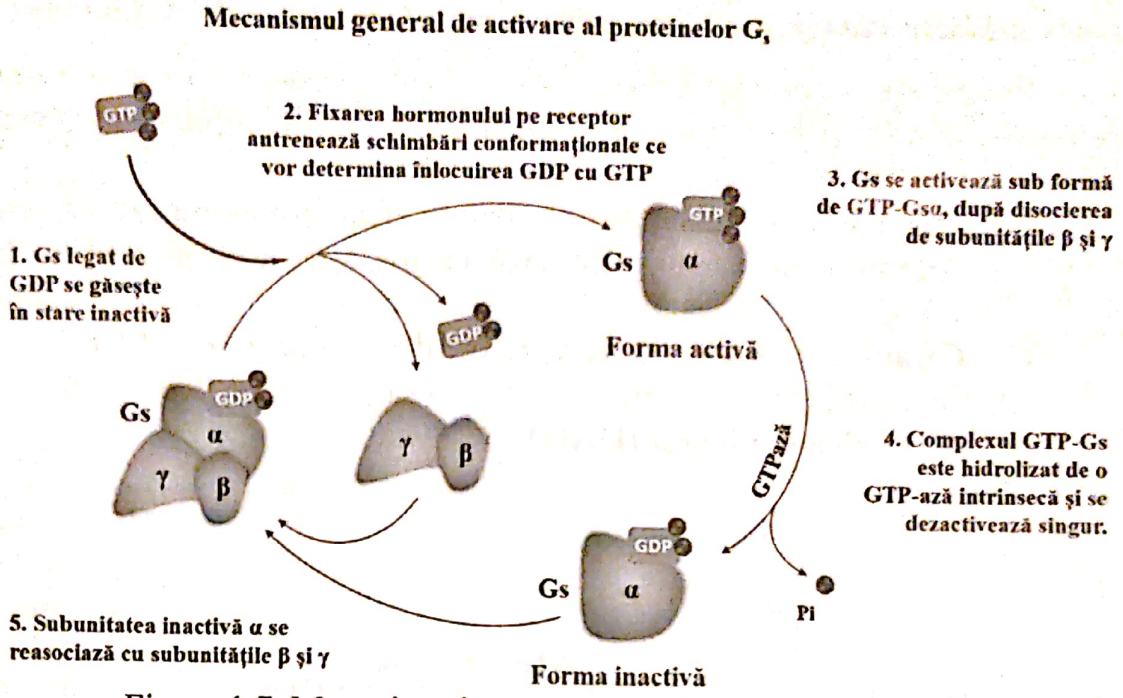


Figura 1.7. Mecanismul general de activare al proteinelor G_s

Complexul α_s-GTP activează un sistem efector enzimatic precum adenilat ciclaza, situată tot intramembranar (pe zona intracelulară a membranei celulare) (tabelul 1.1.).

Tabelul 1.1. Principalele clase de proteine G heterotrimerice

Proteina G	Subunitate activă	Efectori enzimatici	Mesageri secunzi
G_s	α_s	Adenilat-ciclază	AMPc ↑
G_i	α_{i1} α_{i2} α_{i3} α_{01} α_{02} α_z	Adenilat-ciclază Canale K^+ Fosfolipaza C Fosfolipaza A_2 Canale Ca^{2+} Canale K^+ Adenilat-ciclaza	AMPc ↓ Hiperpolarizarea membranei IP3, DAG Eliberare arahidonat Ca^{2+} ↓
G_q	α_q α_{11}	Fosfolipaza C	IP3, DAG
G_t	α_{TD1} (celule conuri) α_{TD2} (celule bastonașe)	GMPc fosfodiesteraza	GMPc ↓
G_{olf}	α_{olf} (olfactivă)	Adenilat-ciclaza	AMPc ↓

Scanned with OKEN Scanner

c) Sistemele efectoare enzimatice membranare

Proteinele G activate determină, la rândul lor, activarea unor sisteme efectoare enzimatice membranare, a căror activare presupune declanşarea formării unor mesageri secunziîn interiorul celulei.

Cele mai cunoscute sisteme enzimatice efectoare membranare sunt:

I. **Adenilat ciclaza** – generează ca mesager secund AMPc (figura 1.8.);
II. **Guanilat ciclaza** – generează ca mesager secund GMPc;
III. **Fosfolipaza C** – generează ca mesageri secunziinozitoltrifosfat (IP3)+diacil glicerol (DAG).

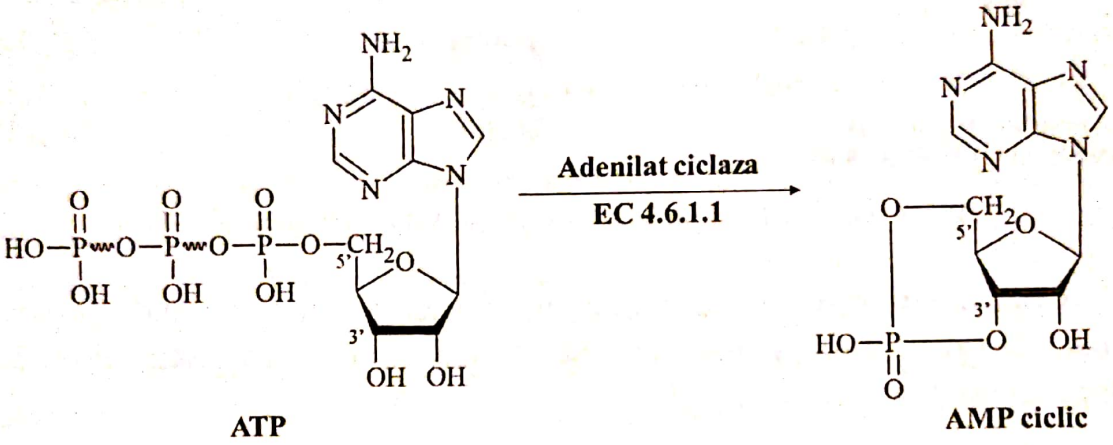


Figura 1.8. Sinteza AMPc din ATP, sub acţiunea adenilat ciclazei

d) Efectele biologice la nivel celular

Fiecare dintre aceşti mesageri secunzi vor fi la rândul lor, stimulatori pentru o serie de enzime intracelulare – diferite protein-kinaze:

- AMPc stimulează protein-kinaza A;
- GMPc stimulează protein-kinaza G;
- IP3 determină deschiderea canalelor de calciu de la nivelul membranei reticulului endoplasmic neted (REN) cu creşterea concentraţiei intracelulare de calciu;
- DAG activează proteinkinaza C (PKC) de la nivelul zonei interne a membranei celulare.

Toate aceste tipuri de protein-kinaze pot, la rândul lor, cataliza procese de fosforilare a altor enzime ultraspecifice, care catalizează o anumită reacţie metabolică determinând astfel un „răspuns biologic".

În tabelul 1.2 sunt incluse exemple de hormoni/neuromediatori care acţionează la nivelul unor receptori membranari cuplaţi cu proteinele G.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.2. Molecule care acționează la nivelul receptorilor membranari cuplați cu proteinele G

Hormoni	Alte molecule semnal
Angiotensina II Melatonina Bradikinina Catecolaminele Colecistokinina *Cortiotropin releasing factor* (CRH) Hormonul luteinizant (LH) Hormonul foliculostimulator (FSH) Glucagon Somatoliberina (GH-RH) Oxitocina Secretina Somatostatina Tirotropina (TSH) Tireoliberina (TSH-RH)	Acetilcolina (receptori muscarinici) ATP Dopamina GABA Glutamat Histamina Prostaglandinele Serotonina

I. Activarea adenilat-ciclazei. Dinamica celulară a AMPc

Mesagerul secund AMPc este produs în celulă ca urmare a unui stimul extracelular, prin acțiunea adenilat ciclazei (enzimă din clasa ligazelor) asupra ATP (figura 1.8); acesta (AMPc) are o viață scurtă, el fiind degradat (deciclizat) sub acțiunea fosfodiesterazei la 5'-AMP, care este un compus inactiv (figura 1.9.).

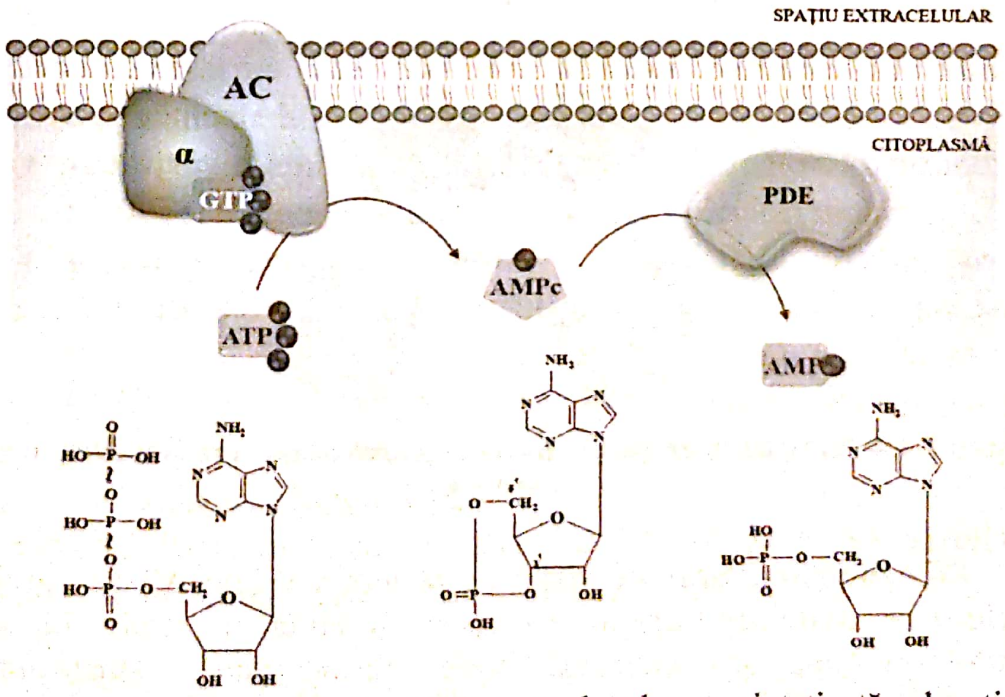


Figura 1.9. Dinamica celulară a AMPc – molecula este sintetizată sub acțiunea adenilat ciclazei (AC) și hidrolizată sub acțiunea fosfodiesterazei (PDE)

Scanned with OKEN Scanner

AMPc activează PKA (enzimă heterotetramerică implicată în procese de fosforilare), care generează produşi fosforilaţi cu diferite acţiuni biologice (ex: pot intra şi în nucleu unde modulează transcrierea genelor, pot reprezenta forme active ale unor enzime ce vor determina efectul biologic, etc).

Protein kinaza A (PKA) dependentă de AMPc este o enzimă allosterică:

- **PKA inactivă** are 4 subunităţi – dintre care cele reglatoare (R) nu sunt ataşate de liganzi (sunt "libere"); subunităţile catalitice sunt blocate de domeniile autoinhibitoare ale subunităţilor R. Subunităţile reglatoare au domeniile autoinhibitoare „inactive" (mascate).
- **PKAactivă** – subunităţile reglatoare au legat AMPc şi au fost îndepărtate de la suprafaţa celor catalitice; subunităţile catalitice cu situsurile de legare a substratului „deschise" – active (figura 1.10.).

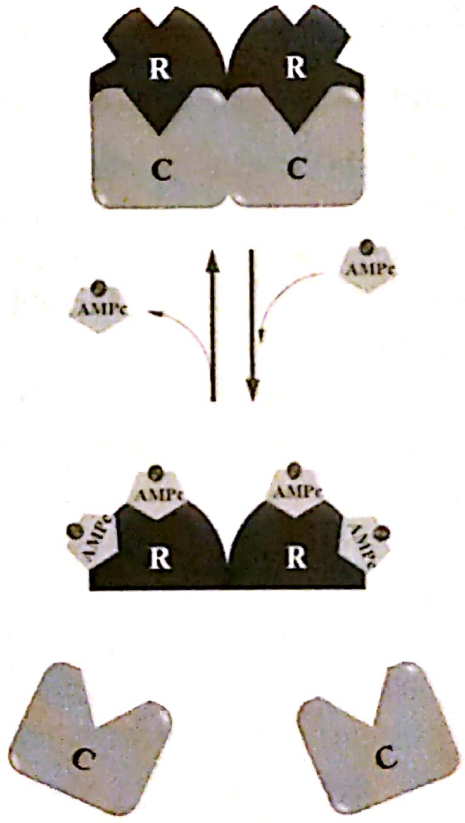


Figura 1.10. Proteinkinaza A – în forma inactivă (sus) şi respectiv activată de AMPc (jos)

PKA transferă grupări fosfat de la molecula de ATP la grupările –OH ale unor aminoacizi specifici (serină, treonină, tirozină), din structura anumitor proteine şi generează astfel forme active (fosforilate) ale proteinelor respective (figura 1.11).

Scanned with OKEN Scanner

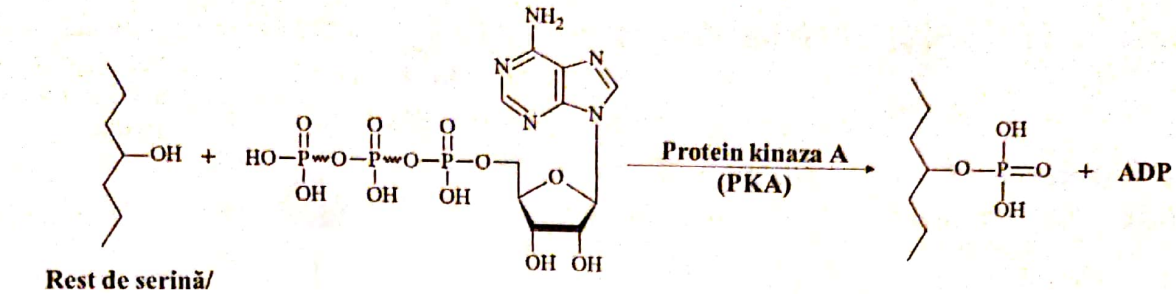


Figura 1.11. Mecanismul de acțiune al protein kinazei A (PKA) – are rolul de a fosforila diferite proteine la nivelul resturilor hidroxil din molecule, determinând astfel activarea/inactivarea acestora

Proteinele fosforilate intervin în numeroase procese celulare, de creştere şi diferenţiere, în procese energetice, şi determină deci o serie de efecte intracelulare, în urma activării receptorilor membranari.

Genomul uman codifică aproximativ 500 de proteine (enzime) de tipul protein kinazelor. Multitudinea acestor enzime permite reglarea precisă a proceselor metabolice şi fiziologice, în funcţie de ţesuturi şi substrate specifice, având în vedere că PKA activă poate pătrunde şi în nucleu contribuind la **reglarea transcripției genice**.

II. Activarea guanilat-ciclazei. Formarea GMPc

Guanilat ciclaza este enzima care, acționând analog adenilat ciclazei, transformă GTP în GMPc.

Două **izoforme ale guanilat ciclazei** participă la procese de transmitere de semnale la nivel intracelular:

- **Izoforma membranară**- este activată de factorul natriuretic atrial (ANF) şi acționează la nivelul tubilor colectori renali;
- **Izoforma heminică solubilă**- este activată de oxidul nitric (NO) şi se găseşte în țesutul muscular neted de la nivel miocardic şi din vasele de sânge. Guanilat ciclaza activată de NO generează GMPc, care activează la rândul său protein kinaza G (PKG), enzimă ce fosforilează proteine musculare contribuind la vasorelaxare (figura 1.12.)

GMPc, după exercitarea efectului asupra protein-kinazelor, este hidrolizat de PDE, printr-un mecanism analog hidrolizei AMPc.

Scanned with OKEN Scanner

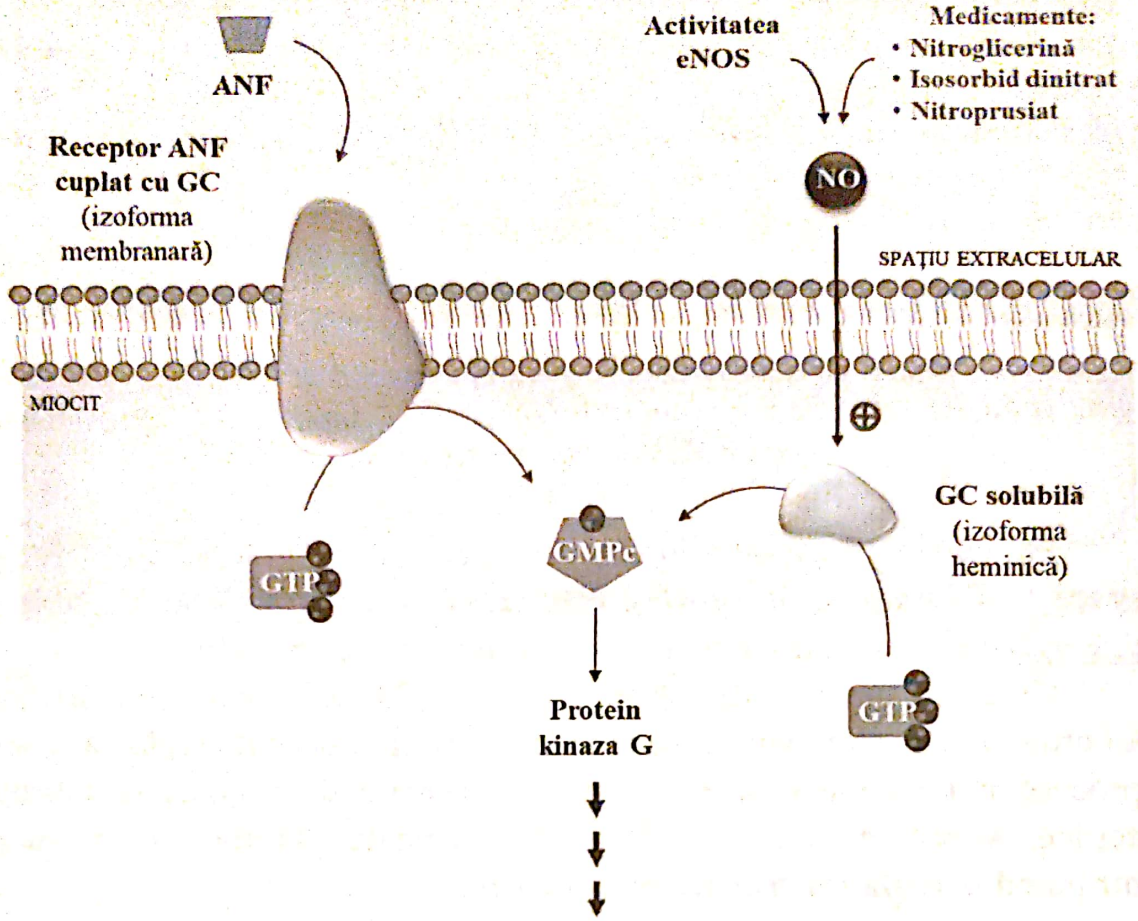


Figura 1.12. Exemple de hormoni (ANF) și molecule (NO) cu mesager secund GMPc, care acționează în celula musculară netedă; ANF – factor natriuretic atrial, NO – oxid nitric, GC – guanilat ciclază, eNOS – nitric oxid sintaza endotelială

Oxidul nitric (NO) este o moleculă cu timp de înjumătățire scurt, care funcționează ca moleculă semnal la nivelul aparatului cardiovascular. Acetilcolina ce acționează la nivelul receptorilor muscarinici (receptori cuplați cu proteine G) are ca efect vasodilatația prin relaxarea musculaturii netede vasculare, ca urmare a parcurgerii următoarelor etape la nivel celular:

- Acetilcolina se leagă la nivelul receptorilor specifici (muscarinici), activează fosfolipaza C cu eliberarea de inozitol-trifosfat (IP3);
- IP3 se leagă la nivelul receptorilor specifici de pe membrana reticulului endoplasmic și favorizează eliberarea ionilor de calciu și creșterea concentrației intracelulare a Ca^{2+};
- complexul Ca^{2+} – calmodulină activează nitricoxid-sintaza care produce NO;

Scanned with OKEN Scanner

- NO difuzează din celulele endoteliale în celulele musculare netede vasculare adiacente;
- NO activează guanilat ciclaza, care produce GMPc;
- GMPc activează PKG care fosforilează proteine musculare și induce astfel relaxarea musculară și deci vasodilatația (figura 1.13.).

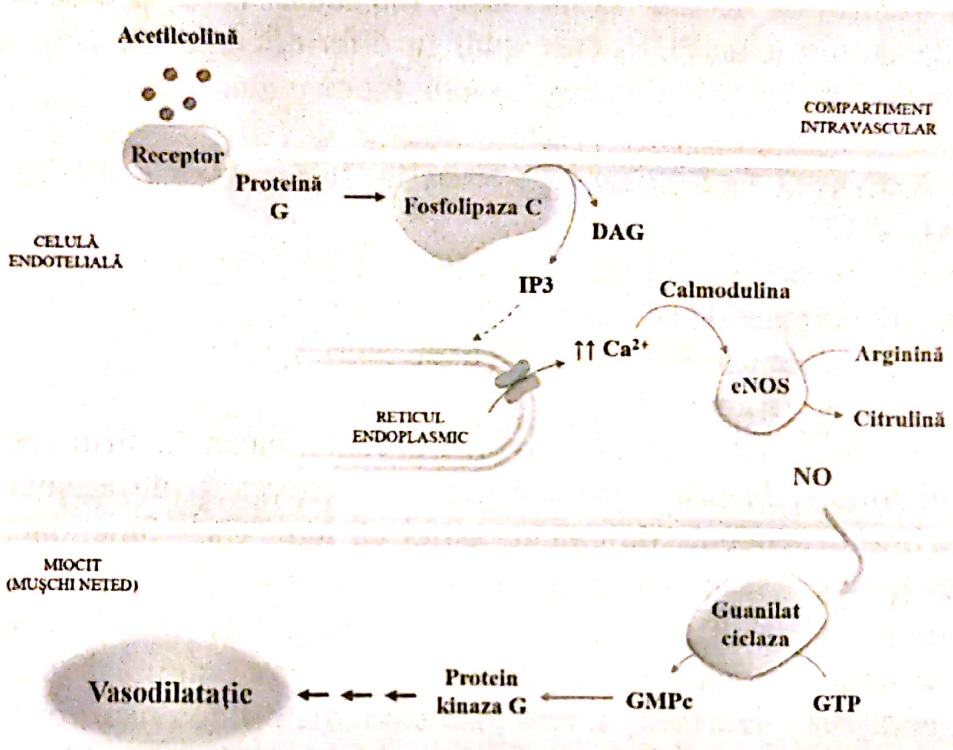


Figura 1.13. Mecanismul de acțiune al NO la nivel vascular

AMP ciclic și GMP ciclic intervin direct în reglarea a numeroase procese fiziologice – vasodilatație, procesul vederii, proliferarea și diferențierea celulară, expresia genică, inflamație, apoptoză, steroidogeneză, secreția de insulină, sinteza și degradarea glicogenului, lipogeneză și lipoliză.

Superfamilia PDE cuprinde 12 familii (PDE 1 – PDE12), clasificate pe baza secvenței de aminoacizi, specificității de substrat (selectivității față de AMPc sau GMPc) și a distribuției tisulare. Aceste enzime sunt ținte terapeutice pentru diferite clase farmacologice.

Inhibitorii enzimatici ai fosfodiesterazelor au acțiune terapeutică diferită, în funcție de distribuția lor tisulară:

- Cafeina și teofilina (inhibitori neselectivi ai PDE) – acțiune bronhodilatatoare și ionotrop pozitivă;
- Milrinona (inhibitor selectiv PDE3) – antiaritmic;

Scanned with OKEN Scanner

- Rolipram (inhibitor selectiv PDE4) – antiinflamator în afecțiuni pulmonare;
- Sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil (inhibitori selectivi ai PDE5) – utilizați în tratarea disfuncției erectile (inhibiția enzimei prelungește timpul de acțiune al GMPc, acesta determină vasorelaxare locală cu menținerea erecției).

De asemenea, există numeroase molecule care acționează ca inhibitori ale izoformelor PDE, care sunt în diferite etape ale cercetărilor clinice pentru a fi utilizate în diverse domenii terapeutice.

III. Activarea fosfolipazei C. Reacția de formare a mesagerilor secunzi DAG și IP3

Prin activarea fosfolipazei C de către proteina Gq, sunt generați doi mesageri secunzi intracelulari:

- 1,4,5, inozitol trifosfatul (IP3);
- DAG (figura 1.14.).

IP3 și DAG contribuie la activarea proteinkinazei C. Prin creșterea concentrației ionilor de calciu intracelular, IP3 activează, de asemenea, o serie de enzime dependente de calciu, astfel că ionii Ca^{2+} funcționează la rândul lor ca mesager secund (figura 1.15.).

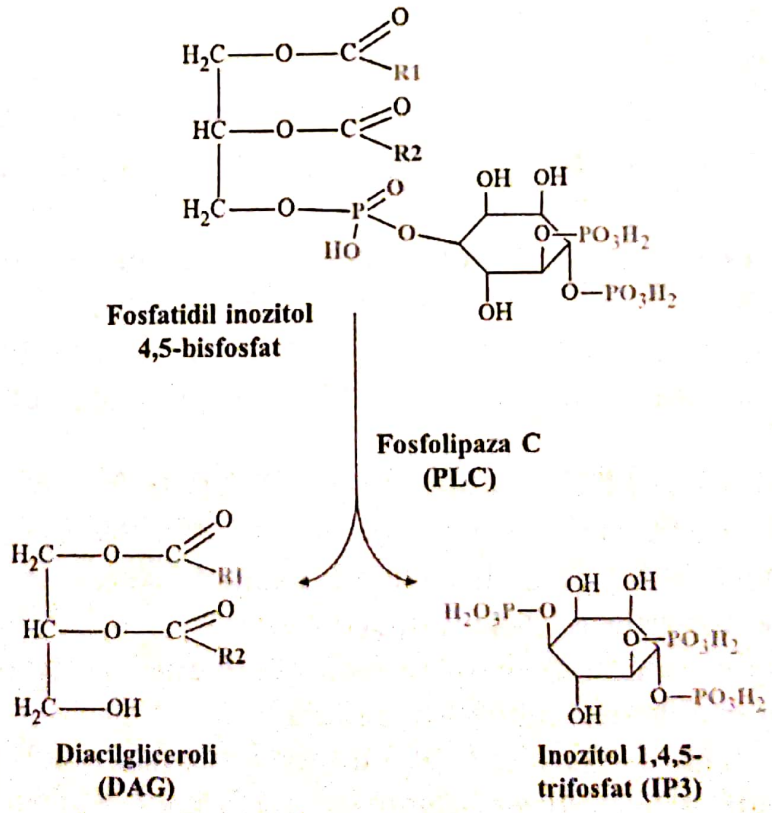


Figura 1.14. Reacția catalizată de fosfolipaza C

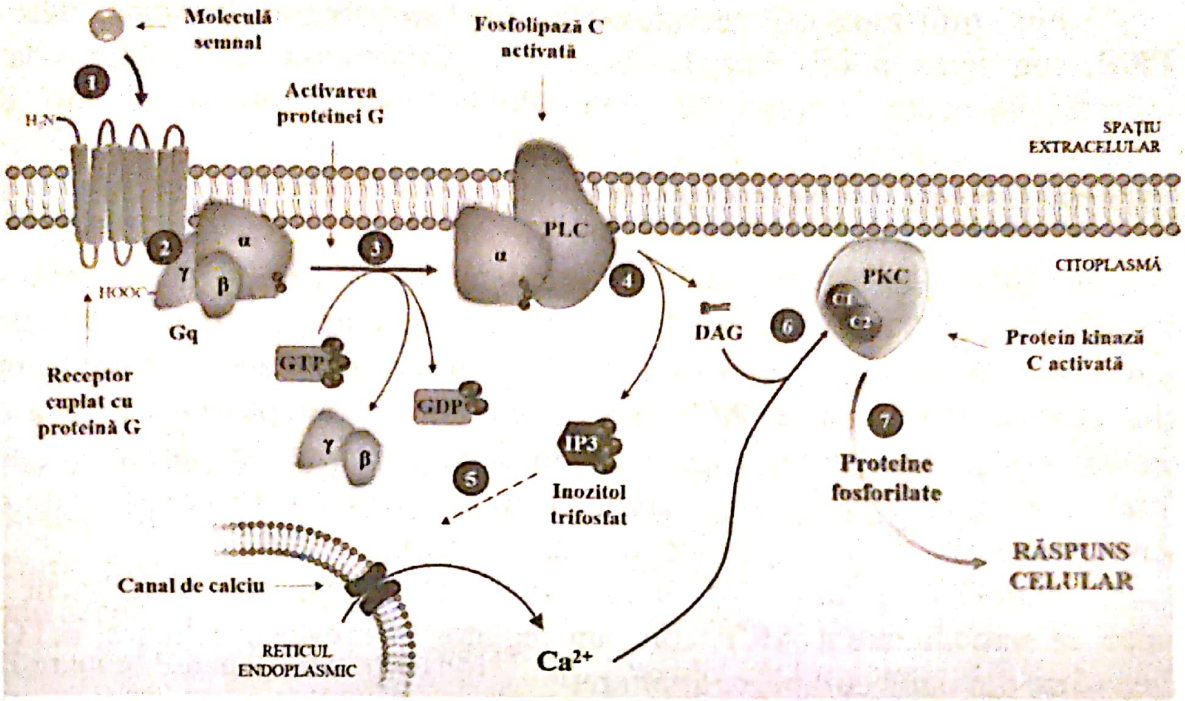


Figura 1.15. Activarea fosfolipazei C (PLC)

1.8.4. Receptori cu activitate enzimatică intrinsecă

Receptorii cu funcție enzimatică intrinsecă au, în general, funcție tirozinkinazică, iar liganzii lor extracelulari induc oligomerizarea lor. Aceasta determină activarea receptorilor cu activitate kinazică intrinsecă, sau modificări conformaționale care permit proteinelor adaptoare să activeze la rândul lor, prin legare în cascadă, semnale intracelulare.

Fosforilarea moleculelor intracelulare are o serie de consecințe, cum ar fimodificări ale stabilității proteinelor (fosforilarea determină degradarea/stabilizarea unor factori transcripționali − p27, IkBα, p53), modificări ale localizării subcelulare a proteinelor, etc.

Receptorii cu funcție enzimatică (*receptor tyrosine kinases* − RTKs) reglează diferențierea și proliferarea celulară, dar și anumite procese metabolice. Mutațiile RTKs sau ale proteinelor din calealor de semnalizare sunt asociate cu toate formele de cancer.

RTKs semnalizează, de asemenea, formarea de fosfatidilinozitoli, printr-un mecanism comun cu receptorii cuplați cu proteinele G (GCPRs) – prin intermediul căiiIP3/DAG. RTKs activează PLC_{γ} (izoformă a fosfolipazei C) și PLC_{β}, cum este și în cazul căii GCPRs.

Din familia liganzilor pentru receptori cu funcție tirozin-kinazică intrinsecă fac parte *epidermal growth factor* (EGF), *insulin growth factor* 1 (IGF1), *nerve growth factor* (NGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

Scanned with OKEN Scanner

Fosfatidil inozitolii recrutează la nivel membranar proteinkinaza B (PKB, cunoscută şi sub numele de serin/treonin kinaza AKT) care, odată activată, va fosforila proteine ţintă citoplasmatice, inclusiv factori de transcripţie nucleară; în cazul receptorului insulinic, PKB fosforilează *glycogen synthase kinase*, stimulând astfel sinteza de glicogen.

AKT (cunoscută şi ca *protein kinase B* or PKB), are 3 izoforme (AKT1, AKT2, AKT3) şi joacă un rol crucial în reglarea a diferite procese celulare cum ar fi creşterea celulară, proliferarea, supravieţuirea, stabilitatea genomică, transcripţia, neovascularizaţia, sinteza proteică, metabolismul glucidic. Pe de altă parte, PKB este un inhibitor al apoptozei. Cascada de semnalizare a AKT suferă perturbări în diferite forme de cancer, acestea fiind corelate cu agresivitatea tumorală, motiv pentru care această cale de semnalizare este ţintă terapeutică în terapia anticanceroasă.

Mammalian target of rapamycin (mTOR) este un component în calea de semnalizare a AKT, fiind un reglator al creşterii celulare; mTOR face parte din două complexe similare:

- mTOR complex 1 (mTORC1) – favorizează translaţia ARNm şi deci sinteza proteică şi inhibă autofagia; este implicat de asemenea, în metabolismul glucidic, sinteza lipidelor, etc;
- mTOR complex 2 (mTORC2) – organizează citoscheletul de actină al celulei şi reglează fosforilarea AKT.

Semnalizarea prin fosfatidil inozitor-trifosfat (PIP3) se stinge prin clivarea 3-fosfatului de pe fosfatidilinozitol prin acţiunea PTEN fosfatazei (*phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase*), enzimă care are ca substrat principal PIP3; PTEN este inactivă în numeroase cazuri de cancer.

Calea AKT este activată de RTKs, integrine, receptori de pe celulele T şi B, receptori ai citokinelor, sau alţi stimuli care induc producerea de PIP3 de către fosfatidil inozitol - 3-kinaza.

1.9. Mecanisme de acţiune ale hormonilor

1.9.1. Mecanismul de acţiune al hormonilor cu receptori membranari

Hormonii care modulează concentraţia de AMPc sunt prezentaţi, alături de alte molecule semnal care acţionează pe aceeaşi cale de semnalizare intracelulară, în tabelul 1.3.

Există şi hormoni care acţionează prin intermediul proteinei G_i (inhibitoare), prin inhibiţia activităţii adenilat-ciclazei, deci prin blocarea sintezei mesagerului secund,AMPc:

Scanned with OKEN Scanner

- Somatostatina
- Angiotensina II
- Opioidele
- Agențiiα_2 – adrenergici.

Tabelul 1.3. Molecule semnal care acționează la nivelul receptorilor membranari cuplați cu proteinele G, modulând concentrația intracelulară de AMPc

Hormoni	Alte molecule semnal/neuromediatori
Corticotropin-releasing hormone (CRH) Somatostatina Corticotropina/hormonul adrenocorticotrop (ACTH) Hormonul foliculostimulator (FSH) Hormonul luteinizant (LH) Hormonul melanostimulator (MSH) Hormonul tireostimulator (TSH) Glucagonul Hormonii paratiroidieni Neuropeptidul Y Vasopresina Calcitonina Gonadotropina corionică Somatostatina Angiotensina II	Dopamina (receptorii D1, D2) Adrenalina (receptorii β) Histamina (receptorii H2) Prostaglandinele E1, E2 Serotonina (receptorii 5HT1a, 5HT2) Acetilcolina (receptorii muscarinici) Acidul gama aminobutiric (GABA)

Angiotensina II poate sa moduleze diferite căi de semnalizare celulară, în funcție de țesut și respectiv de receptorul asupra căruia acționează (AT1, AT2). Astfel, angiotensina II poate acționa atât prin stimularea adenilat ciclazei, cât și prin inhibarea acesteia, prin activarea de tirozin-kinaze sau prin creșterea concentrației intracelulare de ioni de calciu.

Angiotensina II, prin intermediul proteinei Gαi, inhibă adenilat ciclaza și scade concentrația de AMPc.

De asemenea, angiotensina II crește presiunea arterială prin stimularea proteinei Gq din țesutul muscular neted vascular (care activează un mecanism dependent de IP3 determinând creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+}). Angiotensina II acționează și pe transportorul Na^+/H^+ de la nivelul tubilor renali proximali și stimulează astfel resorbția de Na^+, cu

Scanned with OKEN Scanner

creşterea volumului sanguin şi deci a presiunii arteriale. De asemenea, angiotensina II activează numeroase kinaze intracelulare.

Astfel, angiotensina II acţionează în egală măsura ca hormon endocrin, paracrin şi autocrin, modulând nu numai concentraţia intracelulară de AMPc dar acţionând şi la nivelul fosfolipazelor. Angiotensina II declanşează un răspuns celular multifazic (figura 1.16.), ce implică:

- stimularea rapidă (secunde) a fosfolipazei C şi mobilizarea calciului;
- activarea (minute) a fosfolipazei D, A_2, proteinkinazei C;
- stimularea (ore) a transcripţiei genice şi a activităţii NADH/NADPH oxidazei.

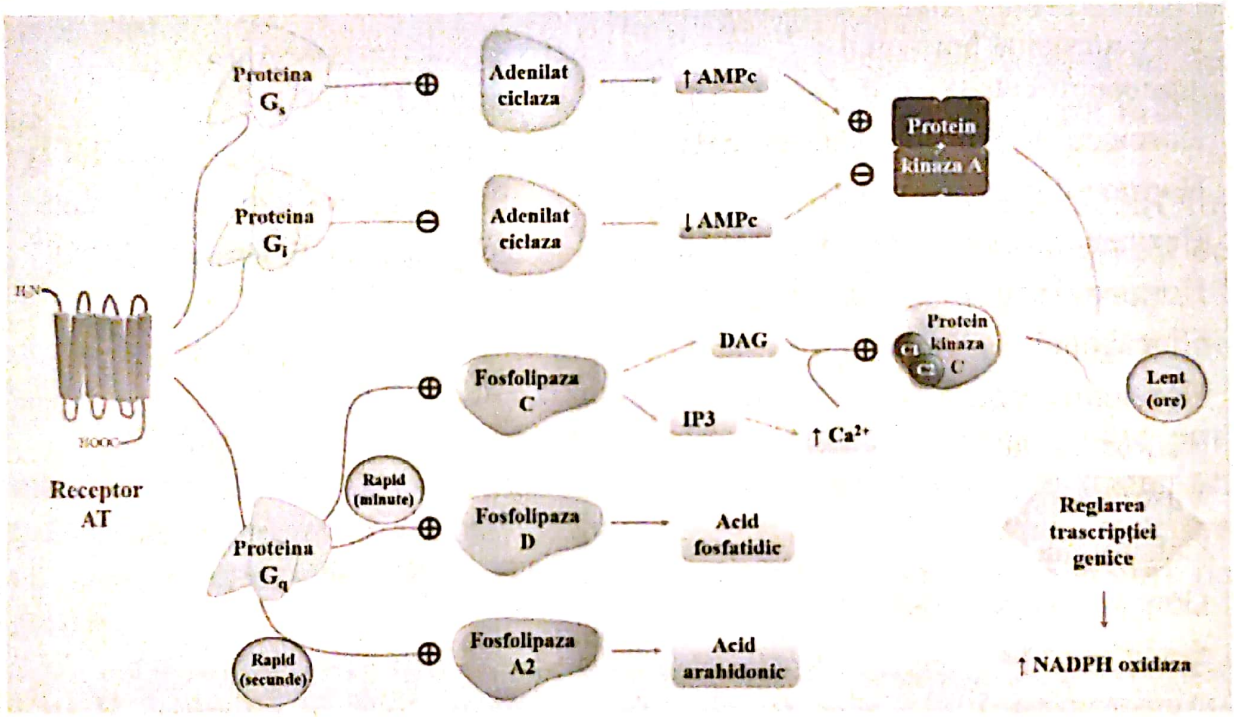


Figura 1.16. Activarea receptorilor angiotensinei (AT)

Abilitatea angiotensinei de a acţiona pe diferite căi de semnalizare poate justifica pleiotropismul efectelor celulare induse. Astfel de exemple, de modulare a mai multe căi de semnalizare intracelulară, care sunt interconectate pentru a genera răspunsul fiziologic, pot fi regăsite la mai multe categorii de hormoni.

În tabelul 1.4. sunt prezentate moleculele semnal care acţionează intervenind fie pe calea guanilat ciclazei, fie pe calea mediată de IP3, DAG şi calciu.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1.4. Molecule care acționează cuplat cu proteine G, prin medierea activității guanilat ciclazei și a fosfolipazei C

Molecule care au ca mesager secund GMPc	Molecule care au ca mesageri secunzi IP3, DAG și Ca^{2+}
Factorul natriuretic atrial (ANF) Rodopsina Monoxidul de azot (NO)	Hormonul eliberator al gonadotropinelor (GnRH) Hormonul eliberator al tirotropinei (TRH) Oxitocina Vasopresina Acetilcolina prin receptori muscarinici Catecolamine prin receptori α_1 – adrenergici Angiotensina II Colecistokinina Bradikinina Gastrina Dopamina Noradrenalina Glutamatul Serotonina Histamina

1.9.2. Mecanismul biochimic de acțiune al hormonilor cu receptori nucleari

Din categoria hormonilor care au receptori nucleari fac parte hormonii steroizi (corticosteroizi, sexuali feminini și masculini) și hormonii tiroidieni. Pătrunderea acestora în celulele țintă declanșează o serie de evenimente intracelulare, ilustrate în figura 1.3:

a. Hormonul (H), ajunge la țesutul țintă legat de proteine serice, difuzează prin membrana plasmatică și se leagă de receptorul specific (R) din nucleu.
b. Legarea hormonului induce schimbări conformaționale ale R, formează heterodimeri cu alte complexe hormoni-receptori și se leagă pe molecula de ADN în regiuni reglatoare specifice, numite elemente de răspuns la hormoni (HRE).
c. Este reglată expresia unor gene specifice, prin creșterea sau descreșterea transcrierii ADN în ARNm.
d. Răspunsul celular la acțiunea hormonului este reprezentat de biosinteza unor proteine specifice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

HORMONII HIPOTALAMICI

2.1. Generalități

Axa hipotalamus-hipofiză-glande endocrine periferice are un rol central în menţinerea homeostaziei, în declanşarea răspunsului organismului la stres, în reglarea metabolismului energetic şi a activității neuronale. **Hipotalamusul** este una dintre cele mai conservate regiuni din creierul mamiferelor şi este structura cerebrală care permite menţinerea homeostaziei astfel că afectarea sau distrugerea hipotalamusului nu este compatibilă cu viaţa. **Controlul hipotalamic al homeostaziei** constă în abilitatea acestei reţele neuronale de a controla sistemul endocrin, autonomia şi răspunsul comportamental. Un principiu cheie este acela că hipotalamusul primeşte impulsuri senzoriale pe de o parte din mediul exterior (lumină, temperatură, durere) şi pe de altă parte, informaţii privind mediul intern (presiune sanguină, osmolaritate, glicemie etc.), inclusiv semnale privind controlul neuroendocrin, la nivelul căruia hormonii (glucocorticoizi, estrogeni, testosteron, hormoni tiroidieni etc.) exercită un *feedback* negativ asupra hipotalamusului.

Din punct de vedere anatomic, encefalul este partea sistemului nervos central (SNC) care se află adăpostită în cutia craniană. El cuprinde 3 regiuni distincte:

- trunchiul cerebral
- cerebelul
- creierulpropriu-zis.

Creierulpropriu-zis este situat în compartimentul superior al cutiei craniene şi este alcătuit din:

- diencefal
  - talamus
  - hipotalamus
- emisferecerebrale.

Hipotalamusul reprezintă partea bazală a diencefalului (regiunea ventrală a diencefalului de la baza ventriculului III). Anatomic, hipotalamusul este alcătuit din numeroşi nuclei (figura 2.1.).

Scanned with OKEN Scanner

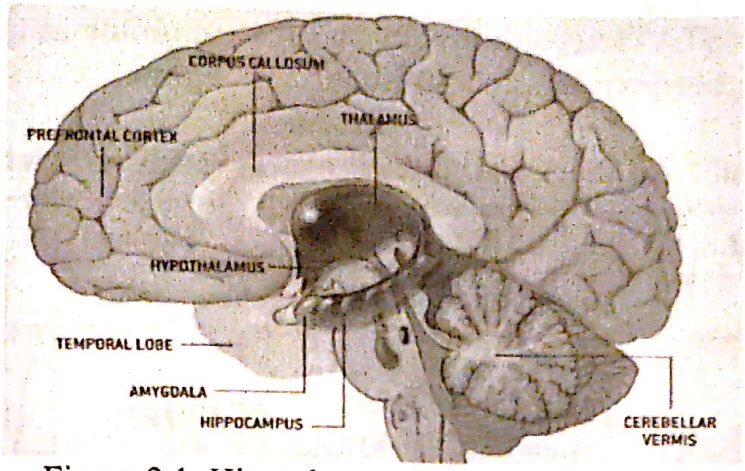


Figura 2.1. Hipotalamusul – repere anatomice

Hipotalamusul este centrul subcortical principal care controlează homeostazia mediului intern. Acesta primește informații din mediul exterior, dar și din întreg organismul, prin conexiuni cu diversele etaje ale SNC.

La rândul său, prin căi eferente, reglează practic toate funcțiile vegetative, astfel încâthipotalamusul acționează ca o adevărată „placă turnantă" între sistemul nervos și sistemul endocrin, făcând posibilă traducerea unui stimul nervos/chimic într-un efect endocrin.

Hipotalamusul este sediul reglării unor importante funcții vegetative ale organismului, la acest nivel integrându-se semnalele care permit:

- Termoreglarea
- Reglarea echilibrului alimentar și hidric
- Reglarea activității cardiovasculare
- Reglarea respirației
- Adaptarea la stres
- Alternanța somn-veghe
- Reglarea reproducerii
- Reglarea expresiei vegetative și somatice a emoțiilor
- Reglarea presiunii arteriale.

2.2. Nomenclatura hormonilor secretați de hipotalamus

Hipotalamusul este centrul coordonator al sistemului endocrin. Acesta primește și integrează semnale nervoase de la SNC, iar ca răspuns sintetizează numeroși factori modulatori care reglează funcția hipofizei anterioare. Aceștia sunt neurohormonice nu se găsesc în marea circulație ci acționează direct la nivel hipofizar șisunt clasificați în două categorii:

- LIBERINE (RH-*releasing hormones)*– hormoni cu efect stimulator asupra eliberării de hormoni hipofizari;

Scanned with OKEN Scanner

- STATINE – hormoni cu efect inhibitor asupra eliberării de hormoni hipofizari (tabelul 2.1.,figura 2.2.).

Tabelul 2.1. Liberine și statine - neuropeptidecuroldehormoni

Nume uzual	Sinonim	Simbol	Acțiune
LIBERINE = hormoni eliberatori			
Tireoliberina	Hormon de eliberare a tirotropinei din hipofizăTSH-RH (RH -*Releasing Hormone*)	TRH	Simulează eliberarea de TSH din hipofiză
Gonadoliberina sau luliberina	Hormon de eliberare a gonadoptropinei (Gn) sau Hormon de eliberare a gonadotropinelor hipofizare	Gn-RH (LH-RH)	Stimulează eliberarea de LH, FSH și ICSH din hipofiză
Corticoliberina	Hormon de eliberare a corticotropinei (ACTH) hipofizare	CRH	Stimulează eliberarea de ACTH
Somatoliberina	Hormon de eliberare a hormonului de creștere (somatotropinei) din hipofiză	STH-RH sau SRH (GRH)	Stimulează eliberarea de STH (GH) din hipofiză
Melanoliberina	Hormon de eliberare a hormonului melanotrop (melanotropina – MSH)	MSH-RH	Simulează eliberarea de MSH
Prolactoliberina	Hormon de eliberare a prolactinei	PRH (PRF)	Stimulează eliberarea de prolactină din hipofiză
STATINE = hormoni inhibitori			
Somatostatina	Hormon inhibitor al eliberării somatotropinei	STH-IH	Inhibă eliberarea de STH din hipofiză
Melanostatina	Hormon sau factor de inhibare a melanotropinei	MSH-IH IF	Inhibă eliberarea de MSH din hipofiză
Prolactostatina	Hormon de inhibare a prolactinei	PIH	Inhibă eliberarea prolactinei

Scanned with OKEN Scanner

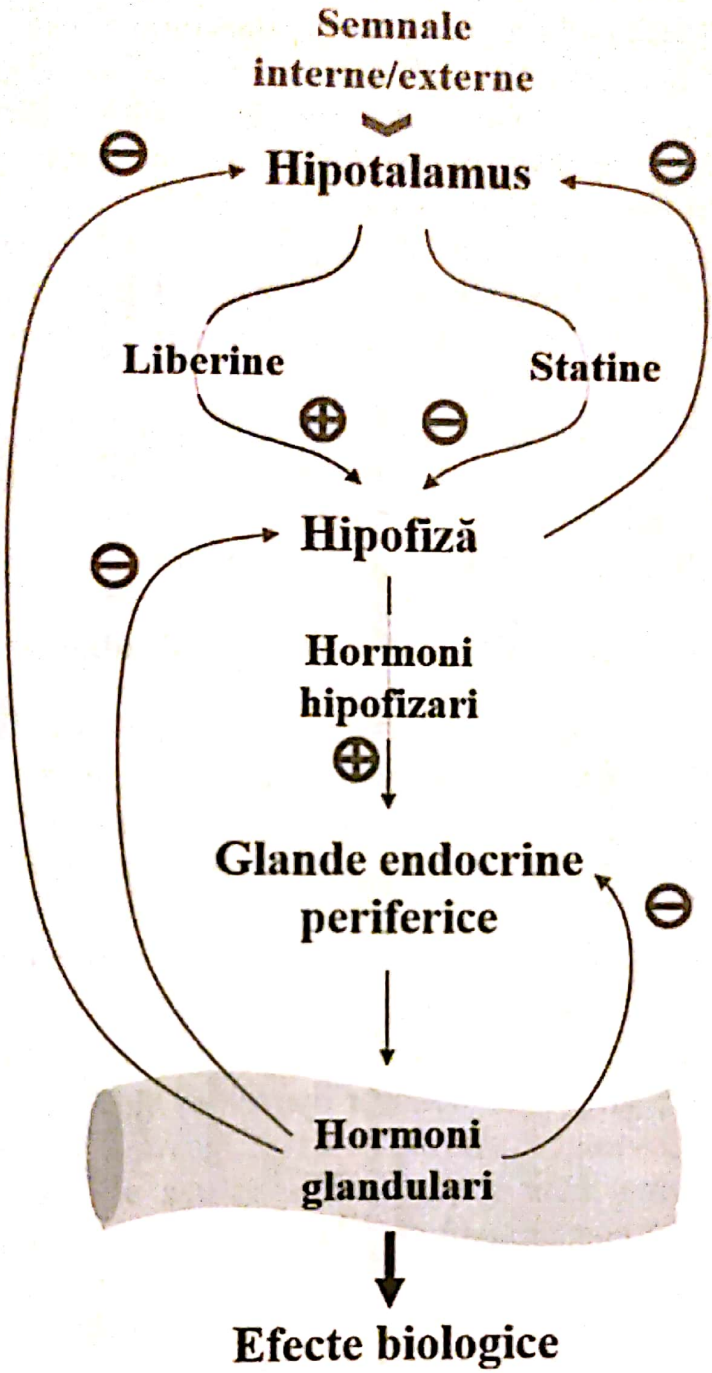


Figura 2.2. Schema generală a reglării secreției endocrine pe axa hipotalamus-hipofiză-glande endocrine periferice; rolul stimulator (+) al liberinelor și acțiunea inhibitoare (-) a statinelor hipotalamice în reglarea secreției hormonilor hipofizari

Scanned with OKEN Scanner

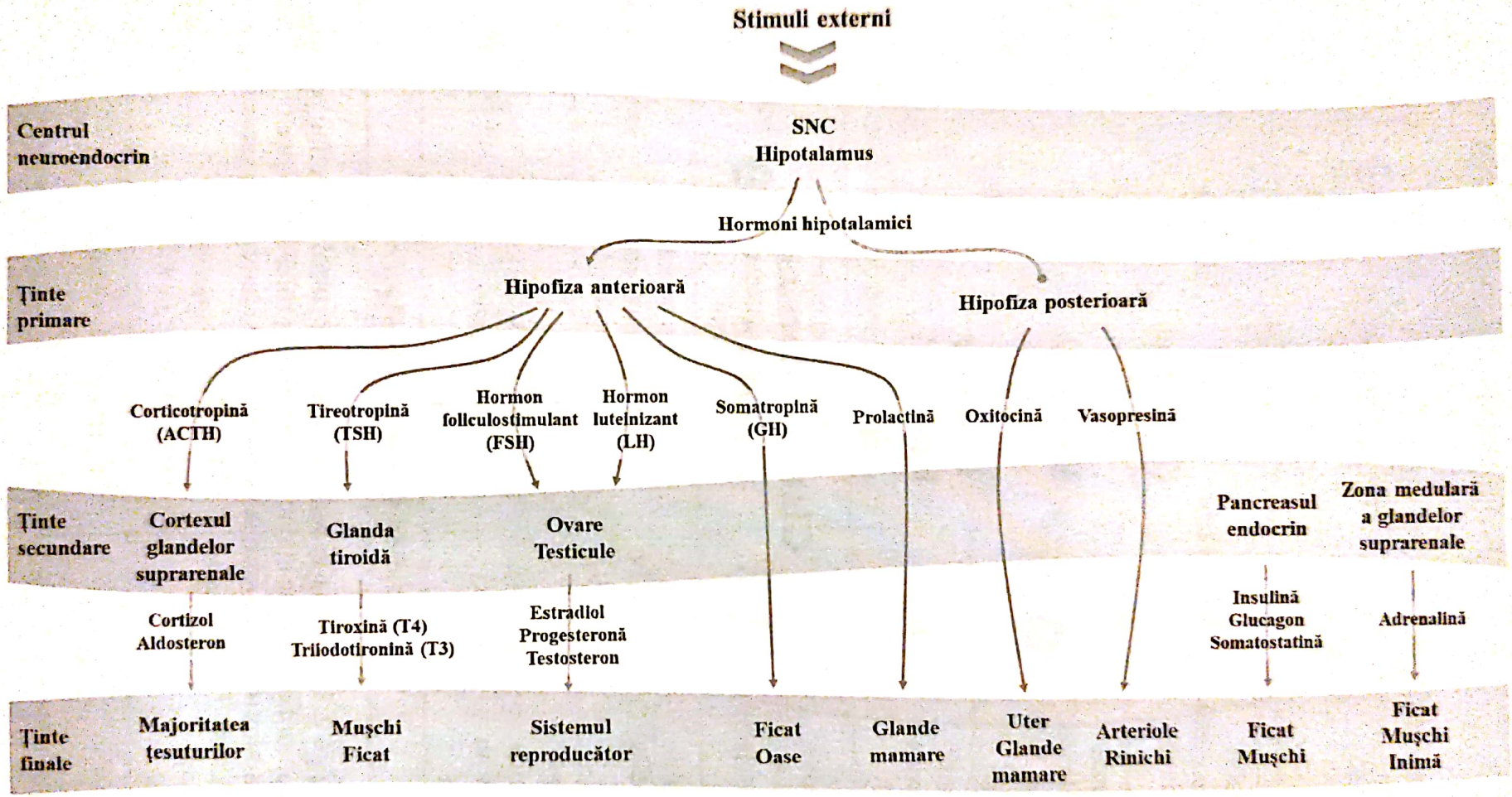


Figura 2.3. Schema generală a organizării ierarhice a sistemului hormonal; ţintele glandulare şi tisulare ale acţiunii hormonilor hipotalamici şi hipofizari

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii hipotalamici fac parte, deci, din categoria neurohormonilor (secretaţi de celule nervoase) cu structură polipeptidică; neuropeptidele secretate de hipotalamus se eliberează direct la nivel hipofizar, constituind factori reglatori ai secreţiei hormonilor hipofizei.

De asemenea, neuronii hipotalamici, prin prelungirile lor axonale transportă şi eliberează hormonii **oxitocină** şi **vasopresină (hormoni neurohipofizari)**, cu structură de peptide mici, care sunt **stocaţi** şi **eliberaţi** în structura care corespunde hipofizei posterioare (figura 2.3, figura 3.1.).

Astfel, la nivel hipotalamic, se sintetizează două categorii de factori reglatori:

-factorii hipotalamici de reglare (liberine şi statine), molecule eliberate prin circulaţia portal-pituitară, care au rol de factori reglatori/neurohormoni ce modulează funcţia/secreţia hipofizară

-neuropeptide hipotalamice (eliberate la nivel hipofizar).

2.3. Somatoliberina – STH-RH sau SRH (GRH)

SRH este un polipeptid cu 37 - 44 aminoacizi, care stimulează secreţia hormonului somatotrop hipofizar (denumit STH – hormon somatotrop sau GH- hormon de creştere, *growth hormone*).

Există diverşi factori exogeni care stimulează sau inhibă secreţia de somatoliberină:

- bioritmul somn – veghe: somnul provoacă descărcări de somatoliberină, deci creşterea copilului;
- suptul (la copii) şi efortul fizic, stimulează secreţia de SRH;
- expunerea la variaţii termice mari (frig sau căldură) în fază acută, stresul fizic (durerea, intervenţiile chirurgicale, infecţiile acute), stresul psihic(frica, emoţiile) şi inaniţia - inhibă secreţia de SRH (diminuarea metabolismului proteic).

2.4. Somatostatina (STH-IH)

STH-IH este untetradecapeptid (14 aminoacizi), cu structură ciclică datorată prezenţei cisteinei în structură. Hormonul este activ şi sub formă liniară (figura 2.4.).

Efecte biologice:

- inhibă eliberarea de hormon somatotrop hipofizar (hormon de creştere - GH);
- inhibă eliberarea altor hormoni hipofizari – TSH, FSH, ACTH.

Scanned with OKEN Scanner

Unele studii au evidenţiat că tratamentul cu hormon de creştere (GH) poate induce, la copii, instalarea hipotiroidismului.

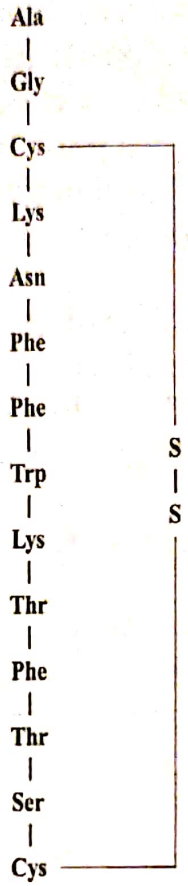


Figura 2.4. Structura primară a somatostatinei

2.5. Tireoliberina(TSH-RH/TRH)

Tireoliberina este hormonul de eliberare a tireotropinei hipofizare (TSH), având o structură de tripeptid: prolinamida – histidina – acid piroglutamic (figura 2.5.).

Experimental s-a demonstrat că:

- secreţia de TRH este stimulată de noradrenalină, prostaglandine, frig;
- secreţia de TRH este inhibată de dopamină, endorfine, cortizol.

TSH-RH are ca mesageri secunzi DAG şi IP_3 .

Efecte biologice:

- stimulează secreţia hormonului tireotrop hipofizar (hormon stimulator al tiroidei sau tireotropină, TSH)
- stimulează şi secreţia de prolactină;
- are efect antidepresiv la nivelul SNC.

Scanned with OKEN Scanner

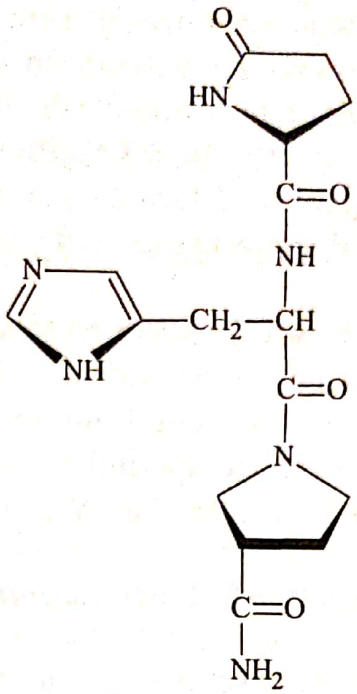


Figura 2.5. Structura tireoliberinei

2.6. Corticoliberina (CRH)

Corticoliberina, sau hormonul de eliberare a corticotropinei hipofizare (ACTH-RH), a fost izolată pentru prima dată din hipotalamusul de oaie. Este un polipeptid format din 41 aminoacizi, în a cărui structură nu se regăseşte cisteina; aminoacidul C-terminal este serina iar cel N-terminal este alanina.

CRH acţionează la nivelul receptorilor membranari, prin intermediul sistemului adenilat ciclază-AMPciclic.

Efectele biologice:

- stimulează secreţia hipofizară de ACTH (hormon adrenocorticotrop sau corticotropină);
- controlează eliberarea peptidului POMC (pro-opiomelano-cortina) din structura hipofizei.

Pro-opiomelanocortina se sintetizează ca o moleculă precursor (285 aminoacizi) din care, prin scindări succesive rezultă mai mulţi hormoni hipofizari:

- ACTH – hormon adrenocorticotrop;
- MSH – hormon melanostimulator;
- endorfine – neuromodulatori care intervin în perceperea durerii.

CRH, împreună cu urocortinele 1-3 şi receptorii lor (CRFR1, CRFR2) sunt elemente centrale ale sistemului organismului de a răspunde la

Scanned with OKEN Scanner

stres, constituind un sistem peptidergic central implicat în integrarea răspunsurilor la stresul autonom, neuroendocrin sau comportamental.

Literatura de specialitate evidenţiază faptul că CRH stimulează răspunsurile endocrine, autonome şi comportamentale declanşate de stres având şi acţiune anorexigenică. Blocarea centrală a CRH poate reversa anorexia indusă de stres. Glucocorticoizii pot stimula aportul alimentar prin inhibarea CRH.

De asemenea, CRH este un agent termogenic, având capacitatea de stimula procesele catabolice consumatoare de energie. Administrarea cronică de CRH inhibă comportamentul alimentar şi favorizează pierderea ponderală progresivă; CRH reduce apetitul stimulat de agoniştii GABA, de noradrenalină, dinorfină sau neuropeptidul Y (NPY).

2.7. Gonadoliberina (GnRH – *Gonadotropin-releasing hormone*)

Gonadoliberina este cunoscută şi sub numele de hormon de eliberare a hormonului hipofizar LH sau luliberină. Ca structură, este un decapeptid liniar.

Descărcările de luliberină, la ambele sexe, se fac ritmic, pulsatil determinând ritmicitatea descărcărilor hipofizare de LH (hormon luteinizat) şi FSH (hormon foliculostimulator) .

Efecte biologice:

- controlează eliberarea gonadotropinelor hipofizare – LH, FSH, ICSH (hormon stimulator al celulelor interstiţiale din testicule). Deci, un singur hormon, LH-RH controlează procesele complexe de creştere foliculară, ovulaţie, formarea corpului galben (la femei) şi spermatogeneză (la bărbaţi);
- modulează activitatea neuronilor din diversele structuri nervoase având rol stimulator în comportamentul sexual şi matern.

2.8. Prolactoliberina (PRH)

Prolactoliberina se mai numeşte şi hormon eliberator al prolactinei hipofizare. Secreţia de prolactoliberină este stimulată de agenţi serotoninergici şi este inhibată de agenţi dopaminergici.

Principalul efect biologic este de a stimula secreţia şi eliberarea de prolactină din celulele lactotrope ale hipofizei anterioare.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

HORMONII HIPOFIZARI

3.1. Generalități

Glandahipofiză(sau pituitară), denumită şi *creierul endocrin*, este plasată în cutia craniană, la baza creierului, într-o lojă osteofibroasă formată din şaua turcească a osului sfenoid şi *dura mater*; este conectată cu hipotalamusul (nervos şi circulator) prin tija pituitară. Este o glandă mică: 0,5 - 0,8 g, cu diametrul maxim de 3 cm, iar la femei greutatea ei se dublează în timpul sarcinii.

Glanda hipofiză este constituită din 3 lobi:

- lobul anterior (adenohipofiza) – 70% din masa totală a glandei;
- lobul intermediar – proporţii reduse;
- lobul posterior (neurohipofiza) – 30% din masa totală a glandei (este alcătuit din prelungiri axonale ale neuronilor hipotalamici) (figura 3.1.).

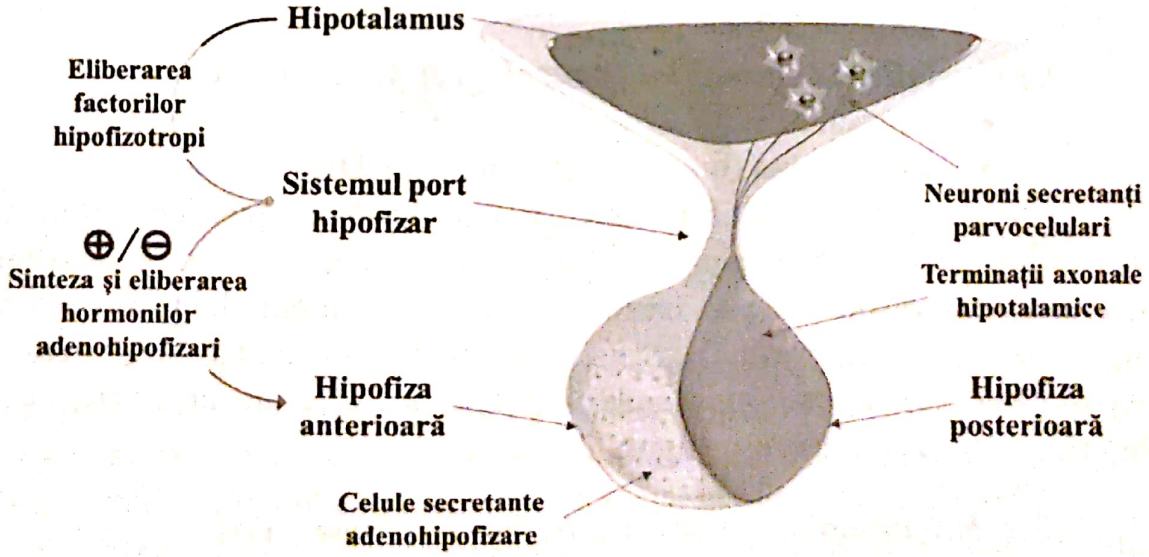


Figura 3.1. Raportul funcțional între hipotalamus şi hipofiză

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii lobului anterior sunt sintetizaţi de glanda hipofiză şi secretaţi ca răspuns la acţiunea factorilor de eliberare hipotalamici specifici (liberine). Astfel, lobul anterior (**adenohipofiza**) este un organ endocrin care primeşte factorii de eliberare de la hipotalamus prin intermediul tijei pituitare. La rândul său, adenohipofiza eliberează hormoni (**tropine**) care vor stimula glandele endocrine să biosintetizeze hormonii glandulari (figura 3.1.).

Hormonii secretaţi de lobul anterior şi posterior al hipofizei îşi exercită acţiunea biologică fie la nivelul glandelor endocrine periferice fie direct la nivelul ţesuturilor ţintă.

La nivelul***lobuluianterior (adenohipofiza)*** se secretă*:*

1. Hormonul somatotrop STH (GH – *Growth hormone*) – hormonul de creştere
2. Hormonii endocrinotropi:
   - hormonul tireostimulator (tireotrop) - TSH
   - hormonul adrenocorticotrop - ACTH
   - gonadotropinele
     - hormonul foliculostimulator - FSH
     - hormonul stimulator al celulelor interstiţiale - ICSH
     - hormonul luteinizant (luteotrop) - LH
   - hormonul lactotrop (prolactina) – PRL

La nivelul***lobuluiintermediar*** se secretă:

- hormonul melanotrop MSH (hormon stimulator al melanocitelor)

La nivelul***lobuluiposterior (neurohipofiză)*** se secretă:

- oxitocina
- vasopresina (hormon antidiuretic) ADH

Lobul posterior al hipofizei (**neurohipofiza**) este constituit din terminaţiile axonale hipotalamice care transportă şi eliberează **hormonii hipotalamici** (vasopresina şi oxitocina). Deci, hormonii lobului posterior (oxitoxina şi vasopresina) sunt de fapt, sintetizaţi în neuronii hipotalamusului, stocaţi în glanda hipofiză şi eliberaţi în circulaţie ca răspuns la semnale nervoase (figura 2.3.).

3.2. Hormonul de creştere (*Growth hormone* – GH)

Hormonul de creştere este cunoscut şi sub numele de somatotropină(STH, hormon somatotrop).

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere structural, STH este un lanţ polipeptidic cu 191 resturi de aminoacizi, care conţine două punţi disulfură între aminoacizii 53 - 165 şi respectiv 182 - 189).La specii diferite are structuri şi mase moleculare diferite; este secretat de celulele acidofile ale hipofizei anterioare (4-10% din adenohipofiză).

În reglarea secreţiei de STH sunt implicaţi hormonii hipotalamici:

- Somatoliberina (STH-RH)
- Somatostatina (STH-IH) (figura 3.2.)

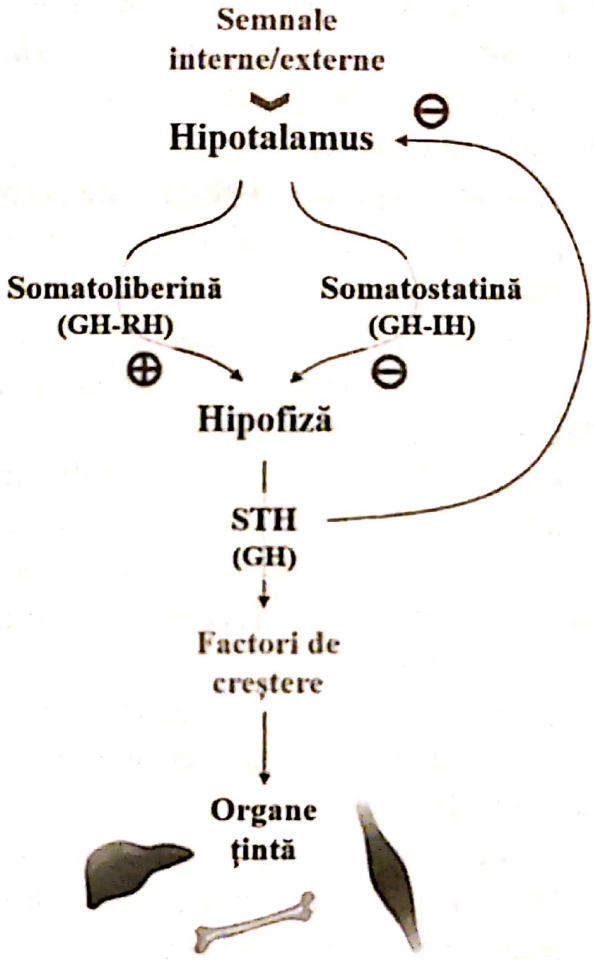


Figura 3.2. Reglarea secreţiei de STH şi mecanismul implicat în efectele sale la nivelul ţesuturilor ţintă

Există şi o serie de alţi factori reglatori; hipoglicemia stimulează secreţia de STH iar hiperglicemia o inhibă. Grelina, un peptid eliberat de la nivelul mucoasei gastrice care semnalizează la nivel central senzaţia de foame, stimulează eliberarea de STH-RH dar şi eliberarea de STH.

Secreţia de STH este mai mare la nou născuţi (mai ales în timpul somnului), scade începând cu vârsta de 4 ani şi are caracter episodic (pulsatil): concentraţia plasmatică se modifică în câteva minute, cu o

Scanned with OKEN Scanner

dinamică foarte mare (chiar mai mult de 10 ori) în funcție de natura stimulului.Nivelul de STH crește ca urmare a efortului fizic.

STH acționează la nivelul întregului organism, în mod direct, NU prin intermediul unor glande periferice!

Efectele biologice și acțiunile fiziologice sunt multiple și generale. Organe țintă sunt: scheletul, țesutul conjunctiv, mușchii, viscerele (ficat, intestine), a căror creștere/dezvoltare o stimulează, asigurând astfel o dezvoltare armonioasă a organismului (figura 3.2.).

STH induce formarea de *somatomedine* (factori de creștere, cunoscute și sub numele de *insulin-like growth factor*-1 IGF-1 sau somatomedina C) și acționează la nivelul:

- metabolismului proteic:
  - manifestă acțiune anabolizantă, stimulează sinteza tuturor proteinelor, generând astfel un bilanț azotat pozitiv;
  - stimulează sinteza de ADN, ARN;
  - stimulează sinteza de colagen;
  - favorizează transportul aminoacizilorîn celule;
- metabolismului glucidic:
  - manifestă efect hiperglicemiant (diabetogen), antiinsulinic, exercitat:
    - prin diminuarea utilizării periferice a glucozei;
    - prin hiperproducția de glucoză prin gluco-neogeneză;
  - reduce sensibilitatea tisulară la insulină
  - stimulează creșterea conținutului hepatic de glicogen
- metabolismului lipidic:
  - crește mobilizarea grăsimilor din rezerve (stimulează lipoliza, activează triacilglicerol lipaza hormon sensibilă);
  - scade biosinteza lipidelor.

Tulburări desecreție ale hormonului somatotrop (STH)

Hipersecreția de hormon de creștere poate să apară:

- în copilărie – determină **gigantism** – afecțiune caracterizată prin creșterea exagerată, dar în mod armonios, a întregului organism;
- în perioada adultă – determină **acromegalie** (creșterea extremităților), afecțiune ce se manifestă prin:
  - îngroșarea regiunii supraorbitale a craniului;
  - cefalee;

Scanned with OKEN Scanner

- îngroşarea buzelor, a nasului, a limbii şi a urechilor;
- proeminenţa claviculelor;
- cardiomiopatie, hipertensiune arterială, boală cardio-vasculară;
- prognatism (creştere disproporţionată a mandibulei);
- îngroşarea epidermei;
- hepatomegalie;
- IGT – *impaired glucose tolerance* (25% din cazuri)/ diabet zaharat (10% din cazuri);
- mărirea disproporţionată a mâinilor, artropatie, sindrom de tunel carpian;
- miopatie;
- mărirea disproporţionată a dimensiunii picioarelor;

Hiposecreţia de hormon de creştere determină:

- la copii – **nanismul hipofizar** (piticism) – creştere liniară diminuată, oprirea din creştere la vârsta copilăriei. Organismul este dezvoltat armonios, fără deformaţii evidente;
- la adult – diferite tulburări metabolice, obezitate, hipoglicemie.

3.3. Hormonul tireostimulator/tireotrop (*Thyroid stimulating hormone* – TSH)

TSH este o moleculă cu structură glicoproteică, cu 8% glucide (manoză, glucozamină) care acţionează la nivelul receptorilor cuplaţi cu proteine G activatoare, stimulează adenilat ciclaza şi determină creşterea concentraţiei intracelulare de AMPc, cu activarea fosforilărilor proteinelor ţintă.

Hormonul tireostimulator este sintetizat de celulele bazofile ale hipofizei anterioare, şi are in strctură două subunităţi:

-subunitatea α, cu 92 aminoacizi, cu un înalt grad de omologie structurală cu LH, gonadotropina corionică, FSH;

-subunitatea β, cu 112 aminoacizi.

Reglarea secreţiei de TSH este realizată ca urmare a echilibrului între nivelul de tireoliberină (TRH) şi de somatostatină eliberate din hipotalamus. TSH are rolul de stimula sinteza de hormoni tiroidieni, în toate etapele sale (fig 3.3.).

Scanned with OKEN Scanner

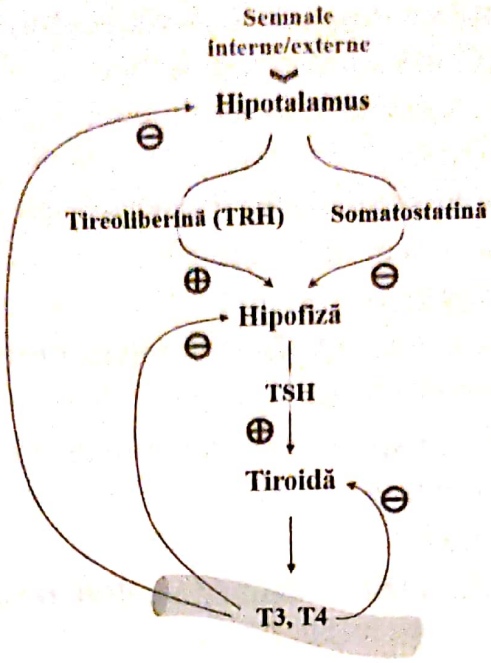


Figura 3.3. Mecanisme de reglare și de acțiune ale TSH

3.4. Hormonuladrenocorticotrop/ corticotropina (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH)

ACTH este un polipeptid cu 39 aminoacizi, înregistrându-se variaţii de structură între diferite specii; activitatea biologică este generată de secvența primilor 23 de aminoacizi de la capătul N terminal. Polipeptidul acționează la nivelul receptorilor membranari cuplați cu proteine G activatoare, astfel că determină creşterea concentrației intracelulare de AMPc în celulele țintă (corticosuprarenala).

Biosinteza de ACTH are loc prin scindarea anumitor legături peptidice ale precursorului hipofizar, pro-opiomelanocortina (POMC) la semnalul dat de corticoliberina hipotalamică (CRH) (figura 3.4.).

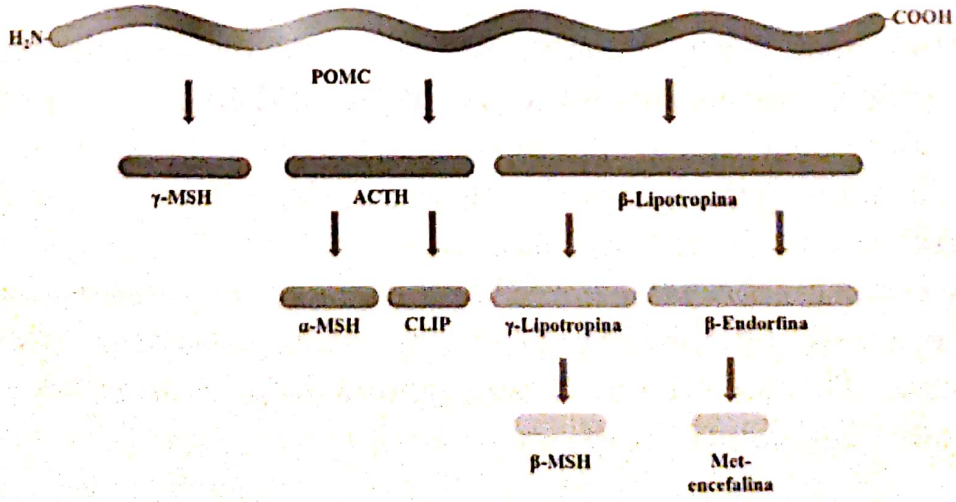


Figura 3.4. Sinteza ACTH din POMC

Scanned with OKEN Scanner

POMC este sintetizată de celulele corticotrope din hipofiza anterioară, de celulele melanotrope ale hipofizei intermediare, de cei aprox. 3000 de neuroni din nucleii arcuați ai hipotalamusului, de populații mai mici de neuroni din hipotalamusul dorsomedian, și de melanocitele din piele (figura 3.5.).

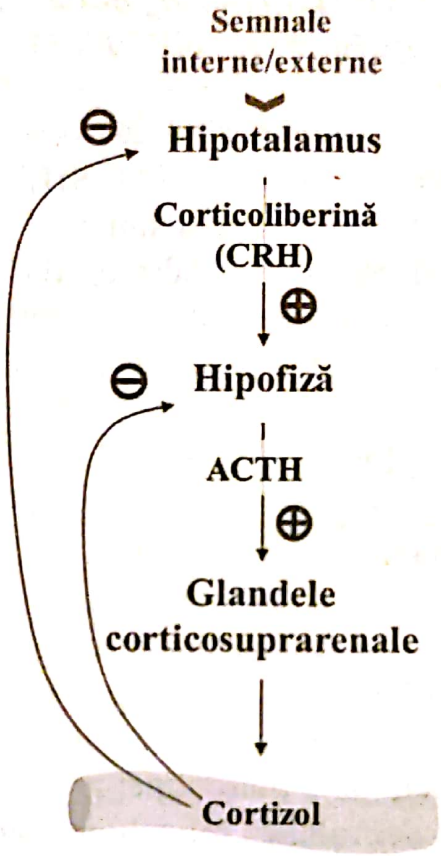


Figura 3.5. Reglarea secreției de ACTH

Acţiuni fiziologice ale ACTH:

- determină în cortexul suprarenal activarea unor enzime care inițiază steroidogeneza: conversia colesterolului în pregnenolonă și biosinteza corticosteroizilor;
- stimulează secreţia de cortizol, de corticosteronă, corticoizi sexuali din cortexul suprarenal;
- determină mobilizarea de acizi graşi din ţesutul adipos (acţiune lipolitică) prin activarea lipazei hormon sensibile, are acţiune de tip antiinsulinic;
- acționează și la nivelul metabolismului glucidic prin reducerea nivelului glicemiei, creșterea toleranței la glucoză.
- influenţează procesele de pigmentare a pielii, datorită similitudinii structurale cu MSH

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea secreţiei

Sinteza de ACTH este stimulată de CRH hipotalamică şi este supusă reglării negative sub acţiunea nivelului sanguin de hormoni corticosuprarenali (figura 3. 5.).

3.5. Gonadotropinele (*Luteinizing hormone* – LH, *Follicle-stimulating hormone* – FSH)

În categoria gonadotropinelor intră LH (cunoscut şi sub numele de *Interstitial Cell Stimulating Hormone* – ICSH) şi FSH; acestea sunt secretate ca urmare acţiunii Gn-RH hipotalamice.

Placenta secretă un hormon gonadotrop (hCG – *Human Chorionic Gonadotropin*), care controlează dezvoltarea corpului galben în sarcină, şi care are un nivel ridicat de similitudine structurală cu LH.

La pubertate, care se instalează mai precoce la fete, concentraţia gonadotropinelor (mai ales LH) se dublează şi apar descărcări intermitente, pulsatile ale acestora, la 1-4 ore, mai ales noaptea; concomitent cu descărcările de gonadotropine se produc variaţii ale hormonilor sexuali.

Hormonii hipofizari gonadotropi sunt glicoproteine cu ~200 aminoacizi şi 16-18% glucide care au funcţii importante atât în organismul feminin cât şi în cel masculin:

- controlează activitatea endocrină şi exocrină a glandelor sexuale feminine şi masculine;
- stimulează dezvoltarea foliculilor ovarieni;
- controlează formarea şi evoluţia corpului galben;
- controlează spermatogeneza şi activitatea celulelor testiculare Sertoli;
- LH stimulează la femei secreţia de progesteronă iar la bărbaţi sinteza de testosteron (la nivelul celulelor Leydig).

Sinteza de gonadotropine este reglată prin *feedback* negativ de concentraţia sangvină de hormoni sexuali; la femei, ovulaţia este determinată de un moment de *feedback* pozitiv indus de estrogeni asupra nivelului de LH.

Excesul de gonadotropine apare la copiii cu pubertate precoce.

Sindromul ovarian polichistic este însoţit de o secreţie disociată a gonadotropinelor – LH este crescut, FSH este normal sau scăzut – probabil datorită perturbărilor gonadoliberinelor.

Deficitul de secreţie este asociat cu necroza hipofizară *post partum* (cazuri rare).

Scanned with OKEN Scanner

3.6. Prolactina (PRL)

Prolactina este un hormon hipofizar cu 199 aminoacizi (16% din aceştia sunt şi în structura STH), secretat de celulele lactotrope din hipofiza anterioară. Funcţia principală a prolactinei este iniţierea şi menţinerea lactaţiei.

În timpul sarcinii şi *post partum,* celulele lactotrope proliferează intens ca urmare a excesului de estrogeni şi are loc creşterea globală a dimensiunilor hipofizei (în mod fiziologic).

Dopamina şi GABA exercită acţiune inhibitoare asupra secreţiei de prolactină. Această acţiune se manifestă atât direct asupra hipofizei anterioare, cât şi prin stimularea prolactostatinei din hipotalamus.

Stimularea mecanică a regiunilor mameloanelor prin supt favorizează descărcarea de prolactină. Stresul determină creşterea eliberării de PRL, cu apariţia cefaleei şi cu modificări ale ovulaţiei, ceea ce explică unele cazuri de diminuare a fertilităţii ce apar în asociere cu factori de stres (bromcriptina – inhibitor de prolactină).

Hiperprolactinemia este înregistrată cel mai adesea la femeile adulte (la vârstă reproducătoare) care prezintă un ciclu estral neregulat, dar funcţie ovariană normală, şi induce un efect de tip contraceptiv şi uneori chiar galactoree. Nivelul crescut de prolactină interferă cu sinteza estrogenilor şi a progesteronei, ceea ce modifică/inhibă ovulaţia. Hiperprolactinemiaeste asociată frecvent cu migrene, fiind determinată fie de tumorile hipofizare, fie drept o consecinţă a administrării de medicamente ce inhibă dopamina.

3.7. Hormonii hipofizei intermediare. Hormonul melanotrop (melanostimulator), MSH

MSH are trei forme -α-MSH, β-MSH şi γ-MSH, alcătuite din 13 aminoacizi. Melanocortinele sunt peptide bioactive derivate din POMC, prin clivaj post-translaţional cu specificitate tisulară (figura 3.4.). Gena care codifică pro-opiomelanocortina (POMC) poate determina sinteza a două clase de peptide:

- adrenocorticotropina (ACTH), formele α-, β- şi γ- ale hormonilor de stimulare a melanocitelor (– α-, β- şi γ- MSH);
- β-endorfinele, care acţionează atât ca hormoni cât şi ca neuropeptide.

MSH prezintă un grad înalt deanalogie structurală cu ACTH şi acţionează asupra receptorilor membranari cuplaţi cu proteine G_s, care

Scanned with OKEN Scanner

activează adenilat ciclaza, cu creşterea concentraţiei de AMPciclic şi activareaprotein kinazei A (figura 3.6.).

Ser (1) – Tyr – Ser – Met – Glu – His – Phe – Arg – Tyr – Gly – Lys – Pro – Val (13) – Gly (14) – Lys – Lys – Arg – Arg – Pro – Val (20) – Lys – Val – Tyr (23) – Pro – Asp (25) – Ala – Gly – Glu – Asp – Gln – Ser – Ala – Glu – Ala – Phe – Pro (36)– Leu (37) – Glu – Phe (39)

Structura primară a ACTH uman

Ser (1) – Tyr – Ser – Mel – Glu – His – Phe – Arg – Trp – Gly – Lys – Pro – Val (13)

Structura primară a α- MSH

Figura 3.6. Structura primară a ACTH şi respectiv a α- MSH

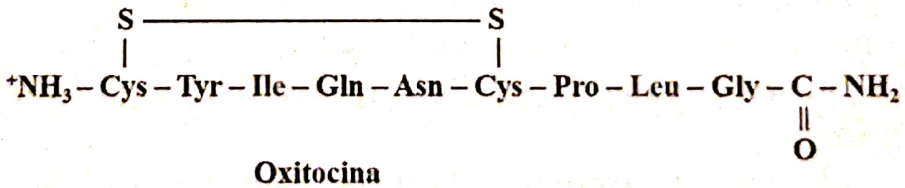
Efecte biologice:

- determină o uşoară pigmentare a pielii, melanocitele mamiferelor fiind foarte sensibile la acţiunea sa;
- creşte sinteza de melanine;
- acţionează ca inhibitor al apetitului.

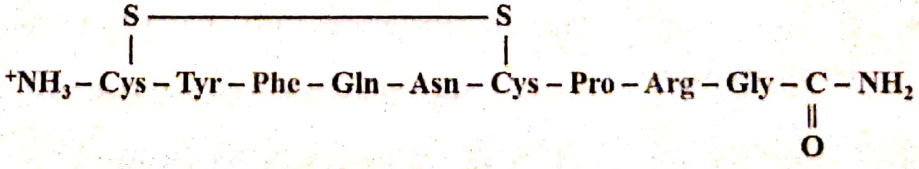
În plus, sistemul melanocortinic modulează o serie de alte funcţii ale organismului: presiunea sangvină, ritmul cardiac, procesele inflamatorii, natriureza şi funcţia erectilă.

3.8. Hormonii hipofizeiposterioare

Hormonii hipofizei posterioare, **oxitocina** (ocitocina) şi **vasopresina** (hormon antidiuretic – ADH), sunt nonapeptide secretate de fapt de hipotalamus care ajung, prin intermediul fibrelor nervoase, la hipofiza posterioară unde se depozitează (figura 3.7.).



Oxitocina



Vasopresina

Figura 3.7. Structurile primare ale oxitocinei şi vasopresinei (ADH)

Scanned with OKEN Scanner

3.8.1. Oxitocina

Oxitocina stimulează contracţia fibrelor musculare uterine şi glandelor mamare (acţiune lactogenă). Acţiunea oxitocinei asupra musculaturii uterine depinde de starea fiziologică, fiind slabă în afara gestaţiei şi crecând progresiv în timpul sarcinii. În a doua fază a travaliului (expulzarea fătului), prezenţa oxitocinei este obligatorie, având acţiune ecbolică, nu abortivă.

Un alt tip de acţiune a oxitocinei se exercită la nivelul SNC şi nu implică secreţia hipofizară. Acest hormon este implicat direct în comportamentul social de tip *„pair bonding"*, contribuind la dezvoltarea afinităţii dintre indivizii de sex diferit în cadrul cuplului, la speciile monogame.

3.8.2. Vasopresina (*antidiuretic hormone* – ADH)

Acţiunile fiziologice ale vasopresinei sunt:

- *acţiune primară* la nivel renal, pe ultima porţiune tubulară, efect antidiuretic (determină reabsorbţia apei ca rezultat al permeabilizării epiteliului renal, prin intermediul AMP ciclic);
- *acţiune secundară* – ADH are acţiune vasoconstrictoare şi hipertensivă în doze foarte mari şi în stări patologice care determină pierderi masive de lichide (asigurând adaptarea patului vascular la conţinutul de lichid). De asemenea, vasopresina determină retenţia de uree.

ADHeste un inhibitor al gonadotropinelor, îndeosebi pentru LH.

Hiposecreţia de ADH determină diabetul insipid, caracterizat prin:

- poliurie (4-15 L urină/zi), fără glicozurie;
- polidipsie (sete nepotolită).

Hipersecreţia de ADH, numită şi sindromul hiper-hidropexic (*"Sindrom Parhon"* sau *"Diabet antiinsipid"*), este caracterizată prin:

- edeme;
- scăderea cantităţii de urină;
- creşterea densităţii urinei.

Reglarea secreţiei:

Creşterea **osmolarităţii sodiului peste limita normală** stimulează **osmoreceptorii** hipotalamici inducând sete şi creşterea eliberării de ADH, care determină reabsorbţia apei libere din urină (figura 3.8.).

Scanned with OKEN Scanner

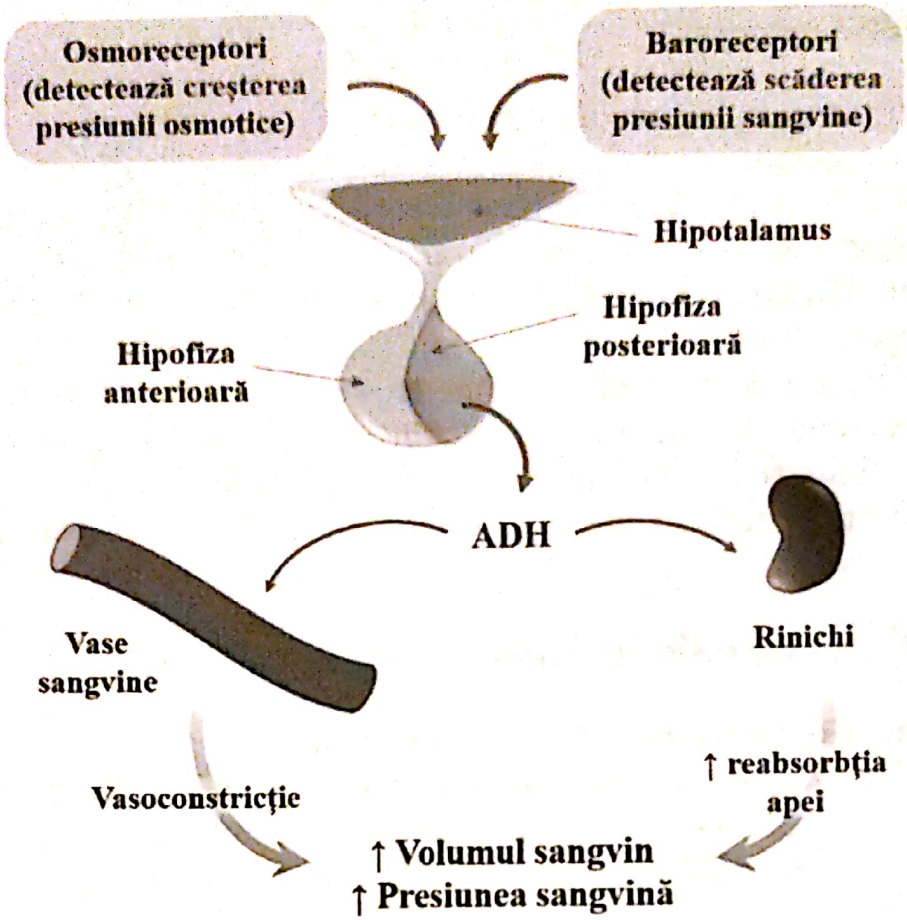


Figura 3.8. Reglarea volemiei și a presiunii sangvine prin intervenția vasopresinei (ADH)

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

HORMONII PARATIROIDIENI

4.1. Glandeleparatiroide

Glandele paratiroide sunt patru formațiuni mici, ovoide sau discoidale, așezate în partea posterioară a lobilor laterali ai glandei tiroide. Cântărescaproximativ 120 – 200 mg (fiecare 30 – 40 mg); denumirea provine de la faptul că sunt situate în vecinătatea glandei tiroide, deși rolul lor endocrin și metabolic este complet diferit față de cel al glandei tiroide (figura 4.1.).

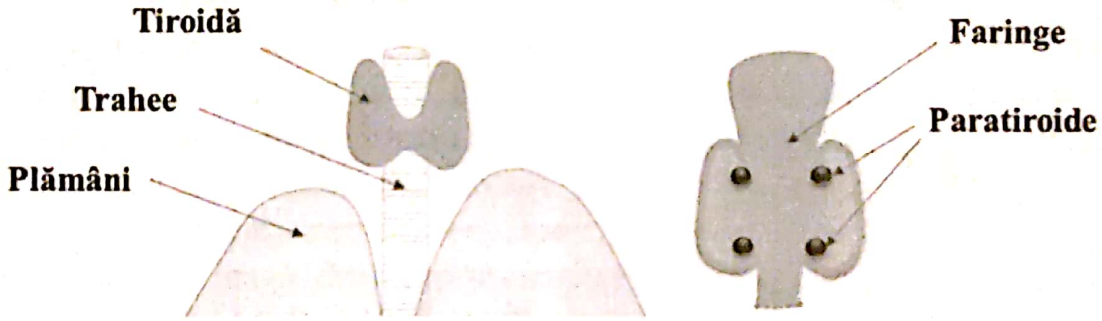


Figura 4.1. Poziționarea anatomică a tiroidei și a glandelor paratiroide

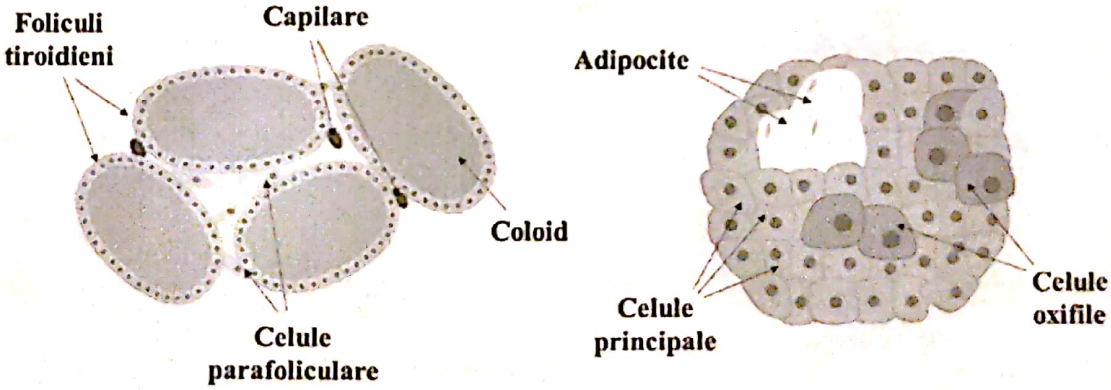


Figura 4.2. Celulele parafoliculare tiroidiene și celulele paratiroidiene

Din punct de vedere al structurii celulare, dacă tiroida are o structură foliculară, **glandele paratiroide** sunt structuri celulare dense, alcătuite din celulele *chief*/celule principale-**secretoare de hormon paratiroidian**

Scanned with OKEN Scanner

(parathormon, PTH) şi celule *oxifile* a căror funcţie nu este cunoscută. **Celulele parafoliculare** (sau celulele C) – **secretoare de calcitonină**, sunt celule neuroendocrine tiroidiene, situate adiacent faţă de foliculii tiroidieni (figura 4.2.).

4.2. Hormonul paratiroidian (parathormonul – PTH)

PTH este un hormon cu structură polipeptidică, monocatenară, fiind constituit din 84 resturi de aminoacizi. Parathormonul se sintetizează prin proteoliza limitată a unui pre-prohormon cu 115 aminoacizi; acesta este procesat la nivelul reticulului endoplasmic şi în aparatul Golgi pentru a elibera PTH matur. Primii 35 de aminoacizi ai PTH imprimă activitatea biologică a moleculei.

Parathormonul şi calcitonina au un rol esenţial în reglarea concentraţiei de calciu în sânge şi oase (figura 4.3.).

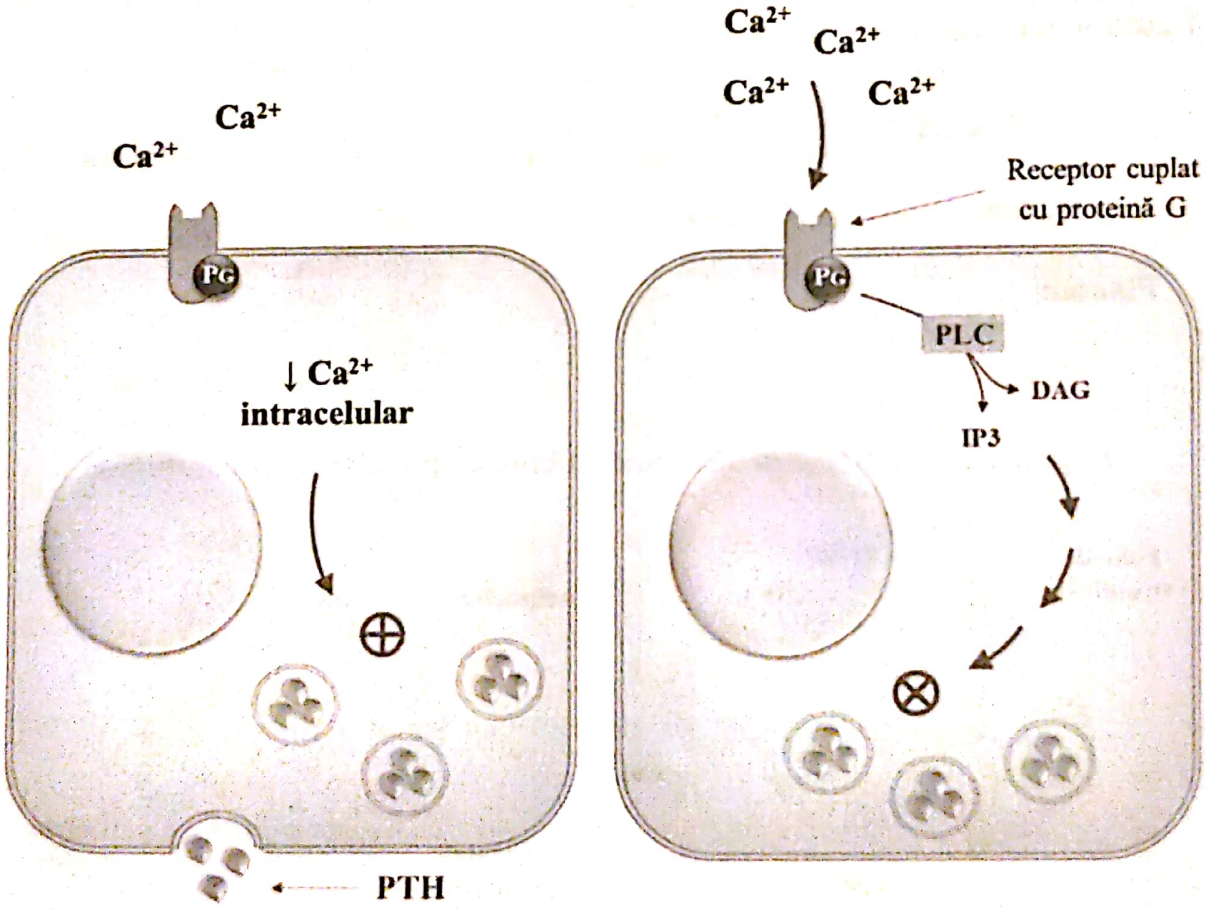


Figura 4.3. Reglarea secreţiei de parathormon sub influenţa concentraţiei sangvine a ionilor de calciu; PG – proteină G, PLC – fosfolipază C, IP3 – inozitol trifosfat, DAG – diacilglicerol, PTH - parathormon

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea secreţiei de parathormon se realizează sub influenţa nivelului calciului ionic din sânge, printr-un mecanism de *feedback negativ*:

- **Hipocalcemia** induce secreţia de PTH care, prin acţiunea sa fiziologică, va determina o creşterea nivelurilor de Ca^{2+}
- **Hipercalcemia** inhibă secreţia de PTH şi determină astfel o scădere a concentraţiei de Ca^{2+} în sânge (figura 4.3.).

Celulele paratiroide au pe suprafaţa lor receptori de calciu cuplaţi cu proteine G. Concentraţia mare a calciului extracelular activează cascada proteinei Gq care, prin intermediul fosfolipazei C, hidrolizează fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatul (PIP2) cu eliberare de inozitol trifosfat (IP3) şi diacilglicerol (DAG). Aceşti mesageri secunzi eliberează Ca^{2+} din rezervele intracelulare în spaţiul citoplasmatic. Efectul acestei semnalizări, prin care rezultă creşterea calciului intracelular datorită unei concentraţii crescute de calciu extracelular, este de a inhiba fuziunea veziculelor secretoare de PTH cu membrana celulelor paratiroide şi a inhiba astfel eliberarea PTH. Acest mecanism contrastează cu cel existent în majoritatea celulelor secretoare.

Mecanismul de acţiune

Osteoblastele sunt celule responsabile de formarea osoasă (produc matricea osoasă, mineralizarea, exprimă osteocalcina), iar **osteoclastele** sunt celule responsabile de destrucţia osoasă (îndepărtarea matrixului mineralizat şi degradarea lui = resorbţie osoasă). Echilibrul acţiunii acestor tipuri de celule permite menţinerea masei osoase constante.

PTH se leagă de receptori cuplaţi cu proteinele G de la nivelul celulelor ţintă, ceea ce duce la activarea adenilat ciclazei, cu eliberarea de AMPc şi activarea proteinkinazelor.

Efectul este de stimulare a formării de noi osteoclaste şi de inhibiţie a activităţii osteoblastelor. Osteoclastele iniţiază procesul de resorbţie osoasă, ceea ce presupune degradarea matricei osoase şi eliberarea de calciu ionic şi fosfat anorganic în mediul extracelular. PTH-ul, de asemenea, scade pH-ul mediului, prin stimularea fosfatazei acide şi a producţiei de acid lactic.

Acţiunefiziologică

Parathormonul şi vitamina D au acţiuni sinergice exercitate asupra metabolismului calciului. PTH are drept ţesuturi ţintă: intestinul subţire, sistemul osos şi rinichii.

1. La nivelul intestinului subţire PTHstimulează absorbţia calciului (proces dependent de vitamina D), efectul global fiind **hipercalcemiant**.

Scanned with OKEN Scanner

2. La nivelul sistemului osos PTH determină mobilizarea calciului și fosforului din oase, cu **resorbție osoasă,** prin inhibarea osteoblastelor și stimularea formării și favorizarea activității osteoclastelor.

Activitatea pirofosfatazei din osteoclaste este stimulată, fiind exercitată o acțiune stimulatoare asupra glicolizei și ciclului citratului din osteoclaste. Osteoclastele eliberează lactat și citrat, iar aceștia contribuie la solubilizarea sărurilor de calciu. Este stimulată în egală măsură activitatea colagenazei din osteoclaste, cu distrugerea matrixului și resorbția osoasă (figura 4.4.).

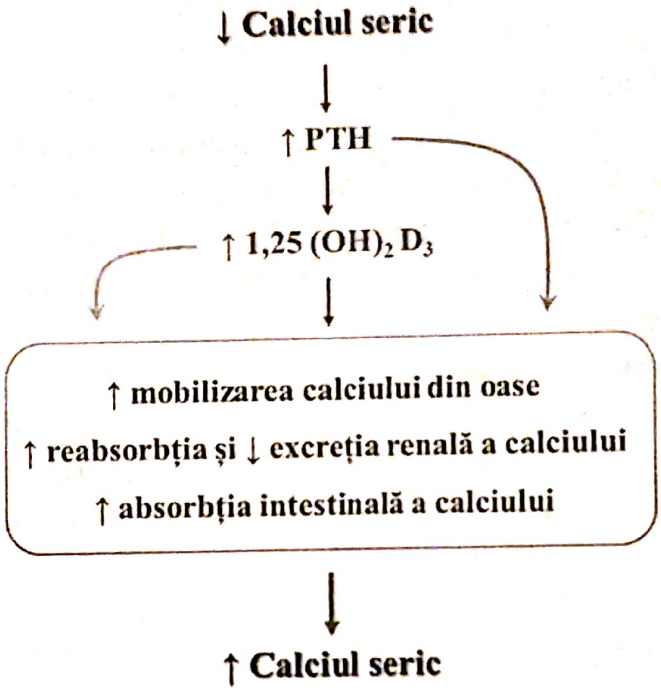


Figura 4.4. Răspunsul hormonal indus de PTH la niveluri scăzute de calciu plasmatic

3. La nivel renal PTH stimulează reabsorbția calciului în tubii renali și mărește excreția fosfatului. De asemenea, stimulează *25-hidroxicolecalciferol-1-hidroxilaza*, enzimă responsabilă de activarea renală a vitaminei D, care va contribui, sinergic cu PTH la creșterea concentrației sangvine de calciu (figura 4.4.).

Tulburări de secreție ale glandelor paratiroide

Hipoparatiroidismul este asociat cu creșterea fosfatemiei și cu hipocalcemie (scăderea concentrației de calciu sangvin), care are drept consecință mărirea excitabilității neuromusculare/tetanieparatireoprivă, manifestată prin:

- Crize epileptiforme;

Scanned with OKEN Scanner

- Spasme musculare;
- Spasme laringeale;
- Convulsii generale.

Hiperparatiroidismul se întâlneşte de obicei în cazuri de cancer paratiroidian, având drept consecinţe mobilizarea exagerată de calciu şi fosfat, hipercalcemie şi formarea de calculi renali. Concentraţia serică normală de PTH este de 10-60 ng/L iar în hiperparatiroidismul primar se poate ajunge la concentraţii de 100 ng/L.

4.3. Calcitonina

Calcitonina este antagonistul fiziologic al parathormonului, fiind constituită dintr-o catenă polipeptidică de 32 de aminoacizi cu o punte disulfurică. Acesta este secretată de celulele parafoliculare ale tiroidei şi nu de glandele paratiroide, deşi multă vreme aşa s-a crezut (figurile 4.2. şi 4.5.).

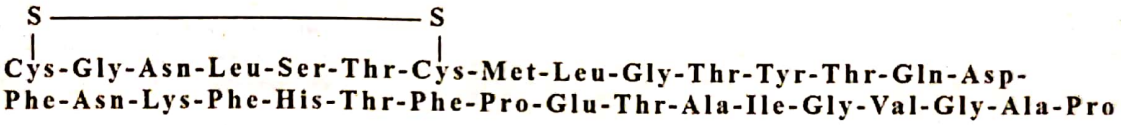


Figura 4.5. Structura calcitoninei umane

Secreţia de calcitonină este controlată în principal, prin *feedback*, de către concentraţia sangvină de calciu. De asemenea, secreţia de calcitonină este stimulată de creşterea concentraţiei sangvine de ioni de calciu, dar şi de gastrină, glucagon sau aminele biologice.

Efectul global al **calcitoninei** este **hipocalcemiant**, fie ca urmare a inhibiţiei resorbţiei osoase fie prin stimularea mineralizării (figura 4.6.).

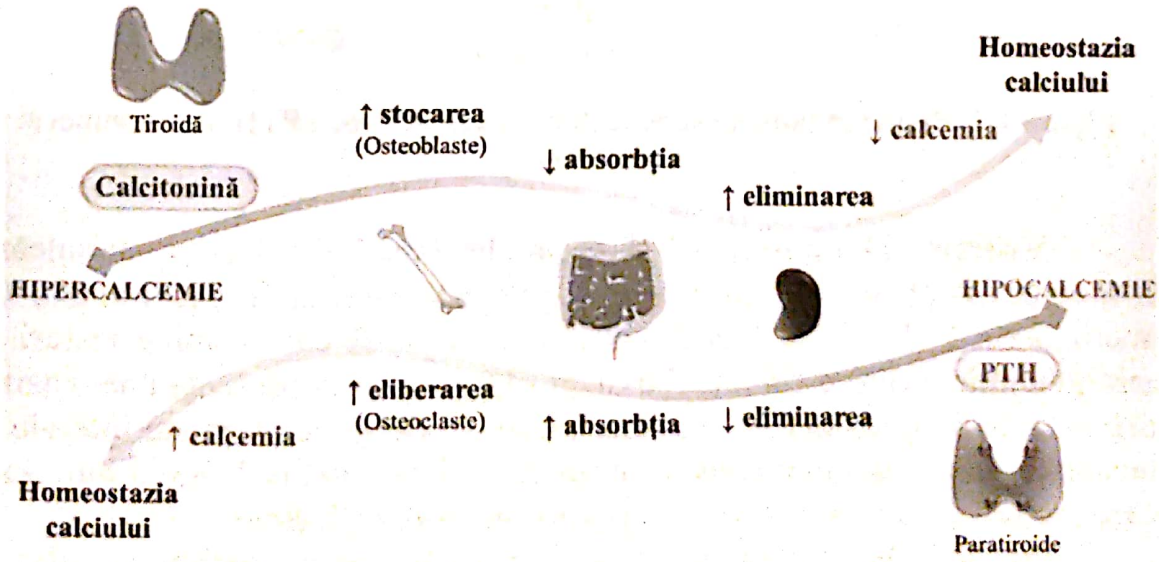


Figura 4.6. Acţiunea antagonistă a parathormonului (PTH) şi a calcitoninei în reglarea homeostaziei calciului

Scanned with OKEN Scanner

Efectele fiziologice ale calcitoninei sunt:

- Inhibă osteoclastele;
- Stimulează activitatea osteoblastelor;
- Stimulează depunerea de calciu şi fosfat în sistemul osos (calcifiere).

Reglarea homeostaziei calciuluise realizează ca urmare a acţiunii parathormonului, calcitoninei şi vitaminei D la nivelul celor trei organe ţintă principale: oase, intestin şi rinichi (figura 4.7.).

Prin aceste mecanisme se menţine concentraţia optimă a ionilor de calciu la nivel sanguin (9-11mg%), concentraţie care este absolut esenţială pentru buna desfăşurare a proceselor fiziologice (contracţia musculară, excitabilitatea nervoasă, coagularea sangvină, etc).

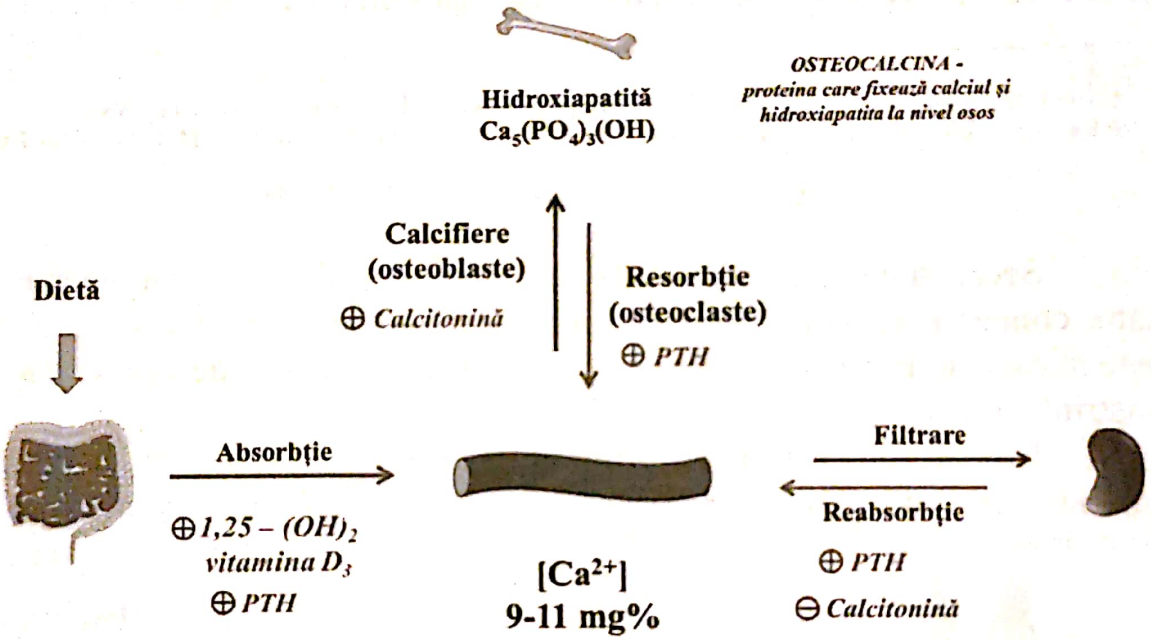


Figura 4.7. Reglarea homeostaziei calciului sub acţiunea PTH, calcitoninei şi vitaminei D

Vitamina D, considerată şi ea un „hormon" al calciului, stimulează, la nivelul osteoblastelor, sinteza unor proteine, cum ar fi osteocalcina, sau interleukina 1 (IL-1). Osteocalcina este o proteină care conţine resturi de acid glutamic, acestea fiind carboxilate suplimentar în prezenţa unei enzime dependente de vitamina K; resturile γ-carboxiglutamice formate intervin în legarea calciului la nivel osos. Prin opoziţie, interleukina 1 este o limfokină care promovează resorbţia osoasă producând hipercalcemie.

Nivelul de calcitonină creşte în cazul carcinomului medular al tiroidei, fiind deci un marker tumoral.

Scanned with OKEN Scanner

Modul în care PTH, calcitonina şi vitamina D influenţează metabolismul calciului este prezentat în tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Comparaţia acţiunilor celor trei hormoni care reglează homeostazia calciului

	Parathormonul	**Calcitonina**	**Vitamina D**
Efectul principal	demineralizare	se opune demineralizării	favorizează absorbţia intestinală a calciului
Concentraţia sangvină de Ca^{2+}	creşte	scade	creşte
Absorbţia calciului la nivel intestinal	creşte	-	creşte
Deficit	tetanie	-	rahitism
Exces	hipercalcemie	hipocalcemie	hipercalcemie

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

HORMONII TIMUSULUI

5.1. Generalități

Cuvântul *timus* provine din derivatul latinesc al cuvântului grecesc*thymos*, care înseamnă „excrescență verucoasă". Întrucât *thymos* înseamnă și „suflet" sau „spirit", timusul a fost considerat de vechii greci ca fiind lăcașul sufletului. Galenus din Pergam (130-200 Î.H), care a menționat pentru prima dată că timusul își atinge dimensiunea maximă în copilărie, a numit acest organ „organul misterios", o denumire care a fost păstrată timp de aproape două milenii.

La analiza de tip computer tomograf (CT), timusul apare ca o structură triunghiulară cu doi lobi, localizată în mediastinul anterior, retrosternal, cel mai adesea anterior aortei proximale ascendente și venei cave superioare distale, înainte de intrarea în atriul drept (figura 5.1.); este constituit din doi lobi înveliți într-o capsulă fibroasă.

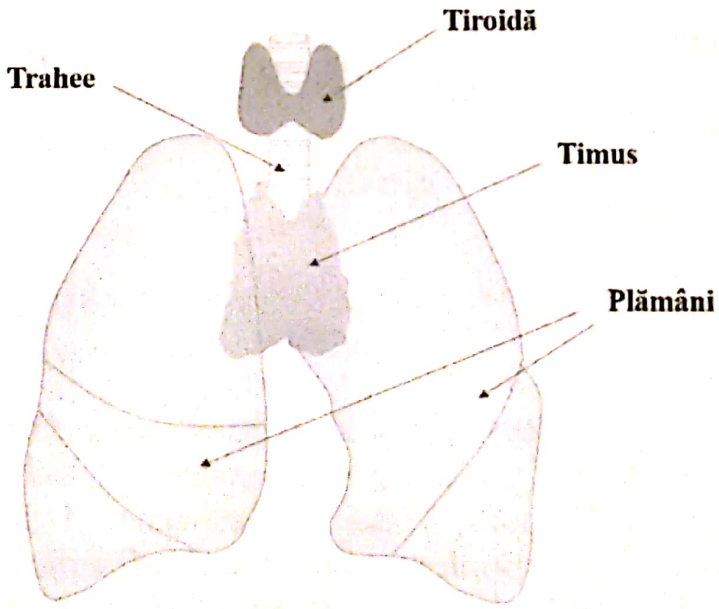


Figura 5.1. Localizarea timusului

După ce ajunge la greutatea specifică înainte de naștere, timusul continuă să crească, atingând greutatea maximă absolută la pubertate.

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, acesta trece printr-un proces de involuție, definit ca o descreștere în dimensiunea și greutatea glandei odată cu avansarea în vârstă (tabelul 5.1.).

Tabel 5.1. Greutatea timusului în raport cu vârsta

Vârstă	Greutatea timusului
La naștere	aprox. 15 grame
La pubertate	aprox. 35 grame
25 ani	25 grame
60 ani	< 15 grame
70 ani	5 grame

Din punct de vedere histologic, timusul este constituit din mai multe tipuri de celule: celule epiteliale și celule stromale timice. Activitatea acestora este reglată hormonal de către prolactină și ACTH, de hormonul tireostimulator (TSH) și de LH; există, de asemenea, studii care sugerează faptul că molecule derivate din țesutul adipos – leptina și adiponectina – sunt direct implicate în reglarea activității hormonale lanivel timic, ceea ce explică rolul acestor hormoni în modularea răspunsului imun(figura 5.2, figura 5.3.).

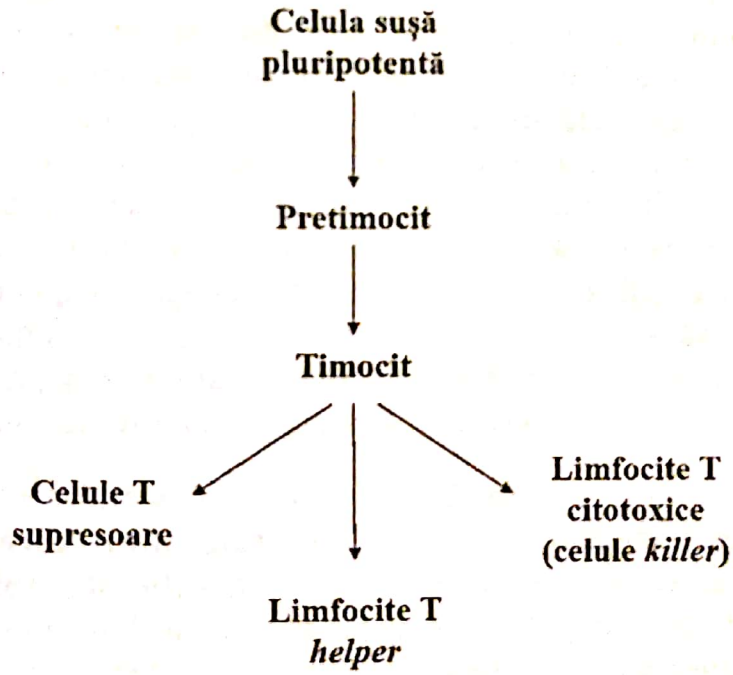


Figura 5.2. Diferențierea limfocitelor T

Timusul produce mai mulți hormoni, cu structură peptidică:

- **timosinele α1, α2, α3, β1, β2, β3, β4, γ;**
- **timulina** o nonapeptidă ce necesită zinc pentru activitatea biologică;

Scanned with OKEN Scanner

- **factorul timic umoral;**
- **timopoietina.**

Toate aceste molecule se regăsesc în circulație și acționează atât asupra pretimocitelor cât și asupra celulelor-T mature circulante.

Hormonii timici stimulează la nivel hematopoietic diferențierea și proliferareacelulelor **limfocitare de tip T** din celula stem pluripotentă, proces denumit limfopoieză T (figura 5.2.).

Celulele T sau **limfocitele T** reprezintă celule înalt specializate cu un rol central în **imunitatea mediată celular**. Sunt numite celule T, deoarece se „maturizează" în timus; timusul este „locația" unde celuleleimune „se școlarizează" adică „învață" să recunoască agenții patogeni. Există mai multe subseturi de celule T, fiecare cu o funcție specifică.

Celulele citotoxice T- denumite și **celule Killer**- diferă de alte limfocite, prin prezența unui **receptor** specific (TcR), pe suprafața membranei celulei, cu ajutorul căruia recunosc (și distrug) celulele gazdă infectate de virusuri sau paraziți. **Limfocitele T helper** (celule Th) sunt limfocite T non-citotoxice, care joacă un rol intermediar important în sistemul imunitar adaptativ prin **secreția de citokine** (ce includ și interleukinele). Aceste celule nu au activitate citotoxică sau fagocitară, ele nu pot distruge celulele infectate sau agenții patogeni, dar sunt esențiale pentru „comutarea" clasei de anticorpi la limfocitele B, în activarea limfocitelor T citotoxice, și în maximizarea activității bactericide a fagocitelor (de exemplu, macrofage). În urma acțiunii de distrugere a patogenilor, realizată cu succes, se produc celule cu „memorie" care vor putea oricând să inițieze o apărare eficientă în cazul unui nou „atac" al agentului patogen respectiv. **Celulele supresoare T** reglează imunitatea prin inhibarea activității altor limfocite T, atunci când este necesar.

Prin mecanisme complexe, cu ajutorul peptidelor timice, **timusul este unul din organele limfoide centrale fiind direct implicat în monitorizarea, controlul și reglarea sistemului de apărare imună a organismului**, și în distincția între proteinele tisulare proprii și proteinele *non-self* (așa cum este cazul țesuturilor transplantate).

Mediul intra-timic este caracterizat de o rețea complexă de semnale endocrine paracrine și autocrine, implicând atât interleukinele, cât și peptidele timice.

Aceste influențe endocrine cunosc un declin odată cu vârsta și sunt asociate cu „menopauza timică" și **senescența imunitară celulară**, contribuind la dezvoltarea afecțiunilor cronice lapacienții vârstnici.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii timusului sunt antagonici cu corticotropina şi gonadotropinele.Odată cu micşorarea treptată (cu aproximativ 3% pe an), a timusului la adult, există o scădere corespunzătoare a producţiei de **limfocite T „naive”, crescând rolul expansiunii celulelor T periferice în protecţia imunitară a persoanelor în vârstă**.

5.2. Rolul hormonilor timici în activarea sistemului imunitar

Nu se cunoaşte modul în care timusul detectează şi monitorizează prezenţa celulelor-T în circulaţia periferică.

Este evident că, odată cu epuizarea celulelor T în circulaţie, se creează un semnal care iniţiază procesarea timocitelor imature şi o repopulare în sânge. Astfel, există un mecanism ce favorizează procesul de dezvoltare al celulelor T.

Timosina α_1, acţionează complementar cu interleukina IL1 şi stimulează producerea de interleukină 2 (IL2), iar timulina, timopoetina şi timosinele induc răspunsuri proliferative dependente de IL2 ale limfocitelor T; este bine cunoscut faptul că dezvoltarea şi funcţia celulelor T (capacitatea acestora de a produce anticorpi) estedependentă de IL2 (figura 5.3.).

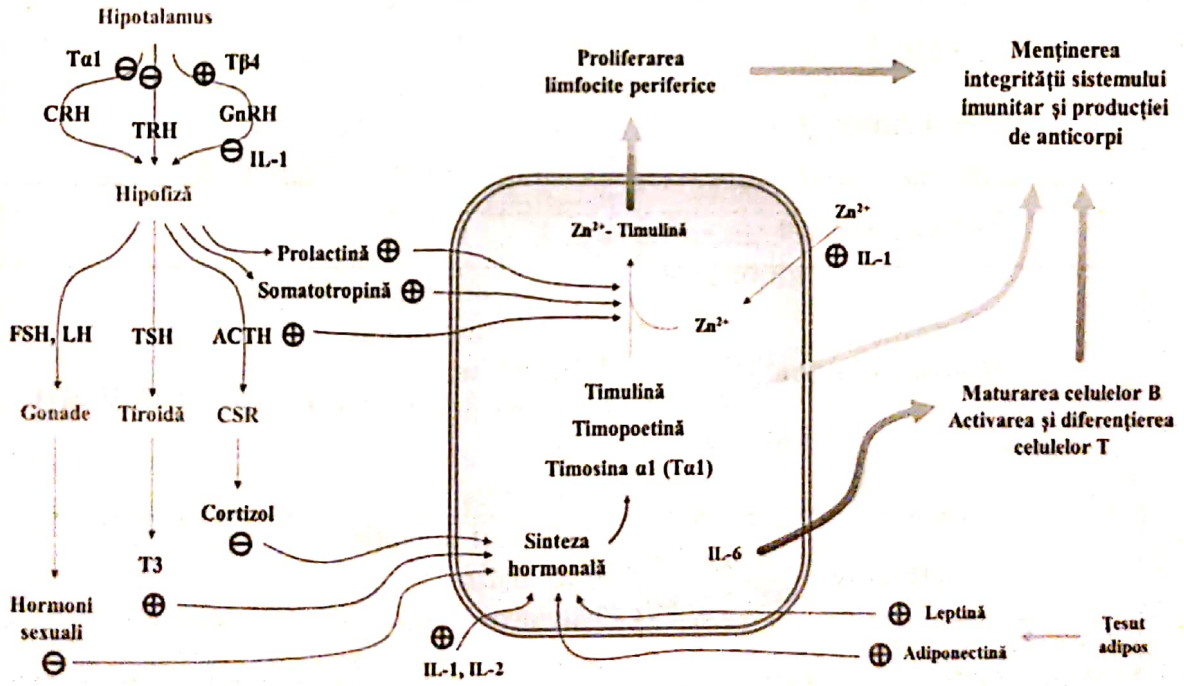


Figura 5.3. Rolul biomoleculelor timice în funcţionarea celulelor T (FSH – hormon foliculostimulator, TSH – hormon tireostimulator, ACTH – adrenocorticotrophormon, CSR – corticosuprarenala, CRH – corticoliberina, TRH – tireoliberina, GnRH – gonadoliberine, T3-triiodtironina)

Scanned with OKEN Scanner

5.3. Afecțiuni asociate cu tulburări ale secreției timice

Atrofia timusului sau lezarea sa la vârstnici sau la pacienții cu boli severe cauzează o varietate de boli ce implică așa numita **imunodeficiență**. Funcția timusului este diminuată în cancer și în cazul afecțiunilor de tip imunodeficiența dobândită.

Tabelul 5.2. Afecțiuni asociate cu timomul

Neuromusculare	**Miastenia gravis** **Sindromul Lambert-Eaton** **Encefalopatia limbică** **Distrofia miotonică** **Radiculopatia senzorimotorie**
Hematologice	Hipogamaglobulinemia Anemia hemolitică Leucemia acută Mielom multiplu Limfom Pancitopenia
Gastrointestinale	Boala Crohn Celiachia Colita ulcerativă Boala Whipple
Endocrinologice	Boala Addison Sindromul Cushing Boala Graves
Dermatologice	Pemfigus Alopecia
Reumatologice	Lupusul eritematos sistemic Artrita reumatoidă Polimiozita Scleroderma Boala Sjogren Miocardita
Diverse	Sindromul nefrotic Hipertrofia Osteoartropatia Cancere non-timice

Se cunosc mai multe afecțiuni asociate cu leziuni la nivelul timusului, inclusiv timomul (tumoră benignă sau malignă care își are originea la nivelul celulelor epiteliale ale timusului) și hiperplazia timică.

Scanned with OKEN Scanner

Printre acestea, *miastenia gravis* este cea mai frecventă, considerându-se a avea cele mai strânse legături cu timomul (Tabelul 5.2).

Miastenia gravis afectează aproximativ o treime din pacienții ce prezintă timom, în timp ce 10% până la 20% din pacienții cunoscuți cu miastenia gravis suferă de timom. In ciuda asocierii frecvente dintre timom și miastenia gravis, mecanismul asocierii nu este pe deplin înțeles.

Miastenia gravis este o boală autoimună ce afectează receptorul nicotinic pentruacetilcolină de la nivelul joncțiunii neuromusculare (se produc autoanticorpi împotriva subunității receptorului pentruacetilcolină). Maladia are debut subit, o evoluție lentă și determină slăbiciune neuro-musculară ce afectează frecvent fața, ochii sau mușchii implicați în respirație și deglutiție.Se manifestă prin tulburări de vedere, de vorbire și prin incapacitatea de a merge.

Timectomia ameliorează miastenia gravis la anumiți pacienți, indiferent de prezența timomului.

Afecțiuni asociate cu hiperplazia timică

Există două tipuri histologice distincte de hiperplazie timică: hiperplazia timică adevărată și hiperplazia limfoidă. Aceste două tipuri sunt asociate cu diferite grupuri de afecțiuni patologice (tabelul 5.3.). Atât hiperplazia timică adevărată cât și hiperplazia limfoidă se manifestă ca o creștere simetrică difuză a timusului, ceea ce face dificilă diferențierea dintre cele două tipuri strict pe baza datelor imagistice.

Tabelul 5.3. Afecțiuni asociate cu hiperplazia timică

Hiperplazia timică adevărată	Lupus eritematos sistemic Artrita reumatoidă Scleroderma Poliartrita nodoasă Boala Behcet Tiroidita Hashimoto Boala Addison Anemia hemolitică autoimună Tireotoxicoza Boala Graves
Hiperplazia limfoidă	Hiperplazia de tip *rebound* în urma chimioterapiei, terapiei cu radiații, terapiei cu corticosteroizi, arsurilor termice, tratamentului pentru sindromul Cushing etc.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperplazia timică adevărată este definită ca o creştere în dimensiune şi greutate a timusului, cu aspect normal, peste limita superioară raportată la vârsta pacientului. Această afecţiune este identificată atunci când pacientul se reface după o perioadă recentă de stres, cum ar fi chimioterapia, terapia cu corticosteroizi, iradieri, sau arsuri termice. În aceste condiţii, timusul poate răspunde, devenind atrofic; cu toate acestea, timusul revine la dimensiunea normală după încetarea cauzei stresului. Uneori, timusul creşte peste limita normală în urma acestor perioade de stres, fenomen cunoscut sub denumirea de hiperplazie de tip *rebound*.

Hiperplazia limfoidă a timusului se referă la prezenţa unui număr crescut de foliculi limfoizi. Această afecţiune este cel mai adesea asociată cu miastenia gravis, fiind identificată în până la 65% din cazuri. Hiperplazia limfoidă a timusului este observată într-un număr de tulburări mediate imunologic, incluzând lupusul eritomatos sistemic, artrita reumatoidă, scleroderma, vasculita, tireotoxicozaşi boala Graves.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

HORMONII PINEALI (EPIFIZARI)

6.1. Istoric

Deşi observaţii clinice de pubertate precoce la copiii cu tumori ale glandei pineale au fost descrise încă de la începutul secolului alXIX-lea, această glandă a fost considerată până în anii 50 drept un organ vestigial. La anumite specii de amfibieni, reptile şi păsări, epifiza a mai fost denumită şi „ochi parietal" sau „al treilea ochi" deoarece are forma unui ochi rudimentar, prevăzut cu un cristalin şi o retină. De aceea, ea era considerată a fi vestigiul unui organ senzorial, funcţional la vertebratele primitive. Filozoful René Descartes vedea în această glandă sediul sufletului. În anul **1958** medicul dermatolog american Aaron Lerner (Universitatea Yale) a izolat din epifiza bovină un compus care avea un puternic efect de decolorare (albire) a tegumentului de amfibieni (*Xenopus sp.*), căruia i-a dat denumirea de **melatonină**, iar în anul **1959** i-a stabilit **structura chimică de tip indolic**. Tot Lerner a fost cel care a descoperit **efectul melatoninei asupra somnului**, după un autoexperiment.

În anii '70, dezvoltarea tehnicilor de dozare imunologică a permis realizarea primelor determinări cantitative ale melatoninei din lichide biologice; dezvoltarea cercetării în domeniul ritmurilor biologice a pus în evidenţă relaţiile dintre glanda pineală şi „ceasul biologic". În România, C.I. Parhon a obţinut rezultate deosebite în studiul epifizei, cu larg ecou internaţional, publicând în 1938 primul studiu privind glanda pineală din punct de vedere endocrinologic.

Ştefan Milcu a demonstrat în anul **1963** existenţa în glanda pineală la mamifer şi om a unui hormon peptidic de tip arginin-vasotocină. În anul 1981 Alfred Lewy a descoperit că o expunere a organismului la lumină puternică în timpul nopţii suprimă biosinteza melatoninei. Această observaţie a fost revoluţionară pentru domeniul cronobiologiei şi al biochimiei melatoninei. Biochimistul american Julius Axelrod (laureat al premiului Nobel în Fiziologie sau Medicină, 1970) a fost cel care a adus contribuţii majore la înţelegerea rolului glandei pineale şi al melatoninei în reglarea ciclului veghe-somn. El a demonstrat că melatonina are ca precursor triptofanul şi că viteza sa de sinteză şi eliberare urmează ritmul circadian, fiind controlată de nucleul suprachiasmatic din hipotalamus. Primele situsuri de legare ale melatoninei la nivel celular au fost puse în evidenţă în anul 1984 graţie sintezei unui ligand radiomarcat 2-[^{125}I]-iodo-melatonina, care este utilizat şi în prezent. Acest ligand a permis

Scanned with OKEN Scanner

punerea în evidenţă a **receptorilor melatoninergici**. În anul 1994 a fost clonat primul receptor melatoninergic la *Xenopus* şi tot în acelaşi an alţi doi receptori, de data aceasta umani. Începând cu anii '90 melatonina a început să fie intens studiată, fiind descoperite noi efecte ale melatoninei în procesele de imunomodulare, apărarea antioxidantă şi tumorigeneză.

6.2. Anatomia şi structura glandei pineale

Glanda pineală sau epifiza umană cântăreşte 100 – 150 mg, este puternic vascularizată şi are funcţie secretorie neuroendocrină; este localizată pe linia mediană a creierului, în afara barierei hematoencefalice, în partea posterioară a celui de-al treilea ventricul cerebral. La om, glanda pineală prezintă de obicei un anumit grad de calcifiere, ce evoluează odată cu vârsta, acesta fiind un bun marker imagistic (figura. 6.1.).

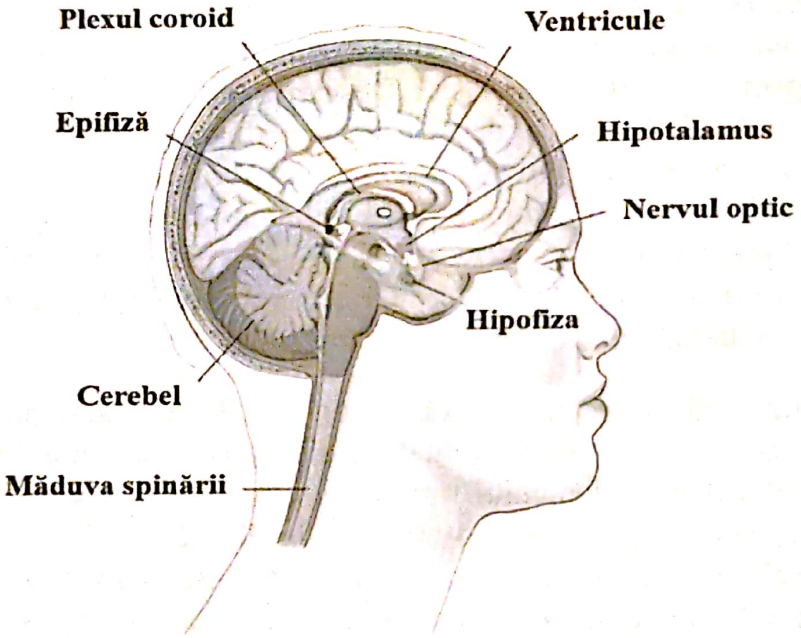


Figura. 6.1. Localizarea glandei pineale

Poziţia sa în centrul creierului precum şi identificarea la alte specii de vertebrate indică vechimea sa în sistemul evoluţionar cerebral uman. Fiind direct influenţată de lumina receptată la nivel ocular, glanda pineală este principalul reglator al stărilor de veghe-somn, al ciclului menstrual şi reproducerii, iar în cazul animalelor, determină hibernarea, migraţia sezonieră, precum şi alte comportamente instinctuale.

Glanda pineală a mamiferelor posedă un polimorfism structural conţinând pinealocite (95%) (celule mono-, bi- şi tripolare), celule gliale modificate (astrocite), fibre nervoase şi neuroni, precum şi capilare sanguine

Scanned with OKEN Scanner

înconjurate de un spaţiu perivascular. Pinealocitele sunt responsabile pentru sinteza şi secreţia melatoninei.

Glanda pineală este inervată de fibre nervoase de origini diferite, atât centrale cât şi parasimpatice. Aceste terminaţii nervoase pineale conţin o mare varietate de neurotransmiţători. Butonii terminali conţin granule de serotonină şi norepinefrină. Serotonina este prezentă atât în terminaţiile nervoase, cât şi în interiorul pinealocitelor. Calea principală, numită calea retino-hipotalamo-pineală, se termină cu transmisia simpatică în parenchimul pineal. Pe lângă aceasta există şi o inervaţie parasimpatică comisurală şi una peptidergică. Inervaţia simpatică este esenţială în producţia principalului hormon indolic al pinealei - melatonina.

6.3. Structurile hormonilor pineali

Epifiza produce două categorii de hormoni: cu structură indolică – melatonina, şi cu structură polipeptidică: arginin-vasotocina şi angiotensina.

Denumirea de melatonină are la bază primul dintre efectele puse în evidenţă la descoperirea sa, şi anume cel de contracţie a celulelor melanofore cutanate (albirea pielii), observat la amfibieni (*Xenopus sp.*).

Din punct de vedere chimic melatonina este N-acetil-5-metoxitriptamină (figura.6.2.). Melatonina este un neurohormon sintetizat la nivelul pinealocitelor în timpul perioadei nocturne.

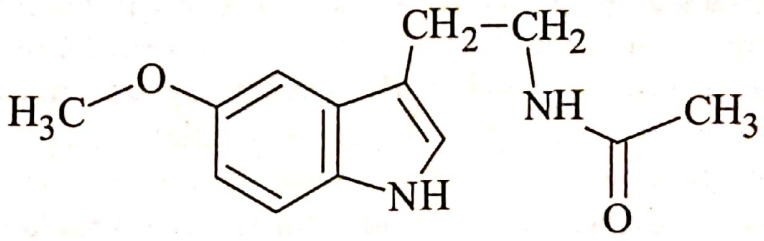


Figura. 6.2.Structura chimică a melatoninei (N-acetil-5-metoxitriptamina)

Unul din primii hormoni cu **structură polipeptidică** identificaţi în glanda pineală a fost **arginin-vasotocina**- un nonapeptid cu structură şi proprietăţi similare cu cele ale ADH (hormonul antidiuretic, vasopresina) hipofizar (figura. 6.3.)

Scanned with OKEN Scanner

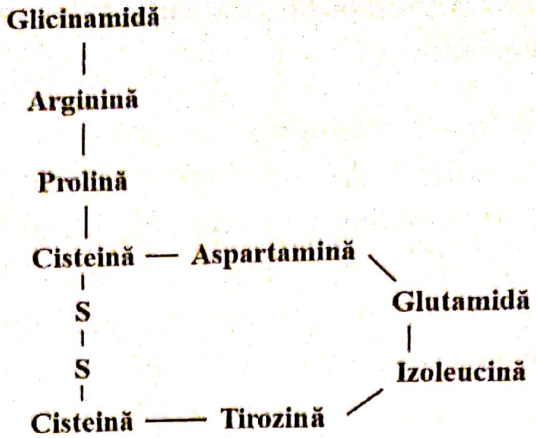


Figura. 6.3. Structura chimică a hormonului peptidic hipofizar vasotocina (nonapeptid)

Epifiza mai conţine şi un alt peptid activ, **angiotensina,** formată local cu participarea unei enzime de tip reninic (izorenina pineală). Acest sistem este implicat în reglarea ingestiei de apă şi a secreţiei de aldosteron (figura. 6.4.).

Angiotensinogen —*izorenina pineală*→ **Angiotensina I (decapeptid)** —*enzimă de conversie*→ **Angiotensina II (octapeptid)**

Figura. 6.4. Schema sintezei pineale de angiotensină I şi II

6.4. Biosinteza melatoninei

Principala funcţie a glandei pineale este de a primi şi de a transmite informaţii despre ciclul lumină-întuneric din mediu şi prin urmare, **produce şi secretă melatonina în mod ciclic, exclusiv noaptea.** La vertebratele superioare, lumina este percepută de retină (celulele ganglionului retinian) care trimit semnalele neuronale către zonele vizuale ale creierului. Cu toate acestea, câteva celule ale ganglionului retinian conţin melanopsină şi au o capacitate de fotoreceptor intrinsec şi trimit semnale neuronale către zonele creierului care nu formează imagini, inclusiv glanda pineală, prin conexiuni neuronale complexe. Informaţiile fotice de la retină sunt trimise către nucleul suprachiasmatic (SCN), principalul sistem generator de ritm sau temporizatorul mamiferelor, apoi către hipotalamus.

Când semnalul luminos este pozitiv, SCN secretă acid gama-amino butiric (GABA), neurotransmiţător inhibitor cu efect asupra neuronilor din nucleul paraventricular (PVN) al hipotalamusului, în consecinţă semnalul către glanda pineală este întrerupt şi melatonina nu este sintetizată.

Scanned with OKEN Scanner

Dimpotrivă, atunci când nu există lumină (perioade de întuneric), SCN secretă glutamatul, responsabil pentru transmiterea la nivelul PVN a semnalului pe calea către glanda pineală. PVN comunică cu segmentele toracice superioare ale coloanei vertebrale, transmiţând informaţii ganglionului cervical superior care transmite semnalul final glandei pineale prin fibrele postsinaptice simpatice, prin eliberarea de noradrenalină (NA). NA este declanşatorul sintezei de melatonină la nivelul pinealocitelor prin activarea transcripţiei ARNm pentru gena care codifică enzima N-acetiltransferaza (NAT).

Precursorul direct al melatoninei este serotonina, sintetizată în mod natural în pinealocite din L-triptofan, aminoacid esenţial.

Transformarea triptofanului în serotonină are loc în două etape:

- hidroxilarea triptofanului sub acţiunea enzimei triptofan hidroxilaza, în prezenţa oxigenului (O_2), tetrahidrobiopterinei (BH_4),NADPH + H^+ şi a fierului sau cuprului;
- decarboxilarea 5-hidroxi-triptofanului în serotonină sub acţiunea decarboxilazei aminoacizilor L-aromatici, în prezenţa piridoxal-fosfatului (PLP).

Transformarea serotoninei în melatonină cuprinde, de asemenea, două etape:

- acetilarea grupării $-NH_2$ de către enzima N-acetil transferaza (NAT) cu formarea N-acetil-serotoninei.
- metilarea grupării –OH în poziţia 5 de către hidroxiindol-O-metiltransferaza (HIOMT), enzimă ce catalizează transferul grupării metil ($-CH_3$) de la S-adenozil-metionină (SAM).

Astfel rezultă acetil-5-metoxitriptamină sau melatonină (figura. 6.5.).

Cele două enzime, NAT şi HIOMT, specifice acestei căi de sinteză, prezintă profiluri diferite de activitate. Enzima NAT este o enzimă limitantă a biosintezei, fiind supusă mecanismelor de reglare transcripţională şi/sau post-transcripţională în funcţie de specie, fapt care îi permite să fie activă numai în perioada de obscuritate. Activitatea NAT este puternic reglată de alternanţa circadiană lumină/întuneric, contrar enzimei HIOMT care prezintă o activitate constitutivă de-a lungul ciclului nictemeral. **Spre exemplu, la şobolan şi om, o expunere de scurtă durată la o lumină puternică în timpul perioadei de întuneric determină o inhibiţie a activităţii NAT pentru următoarele 15 minute.**

Scanned with OKEN Scanner

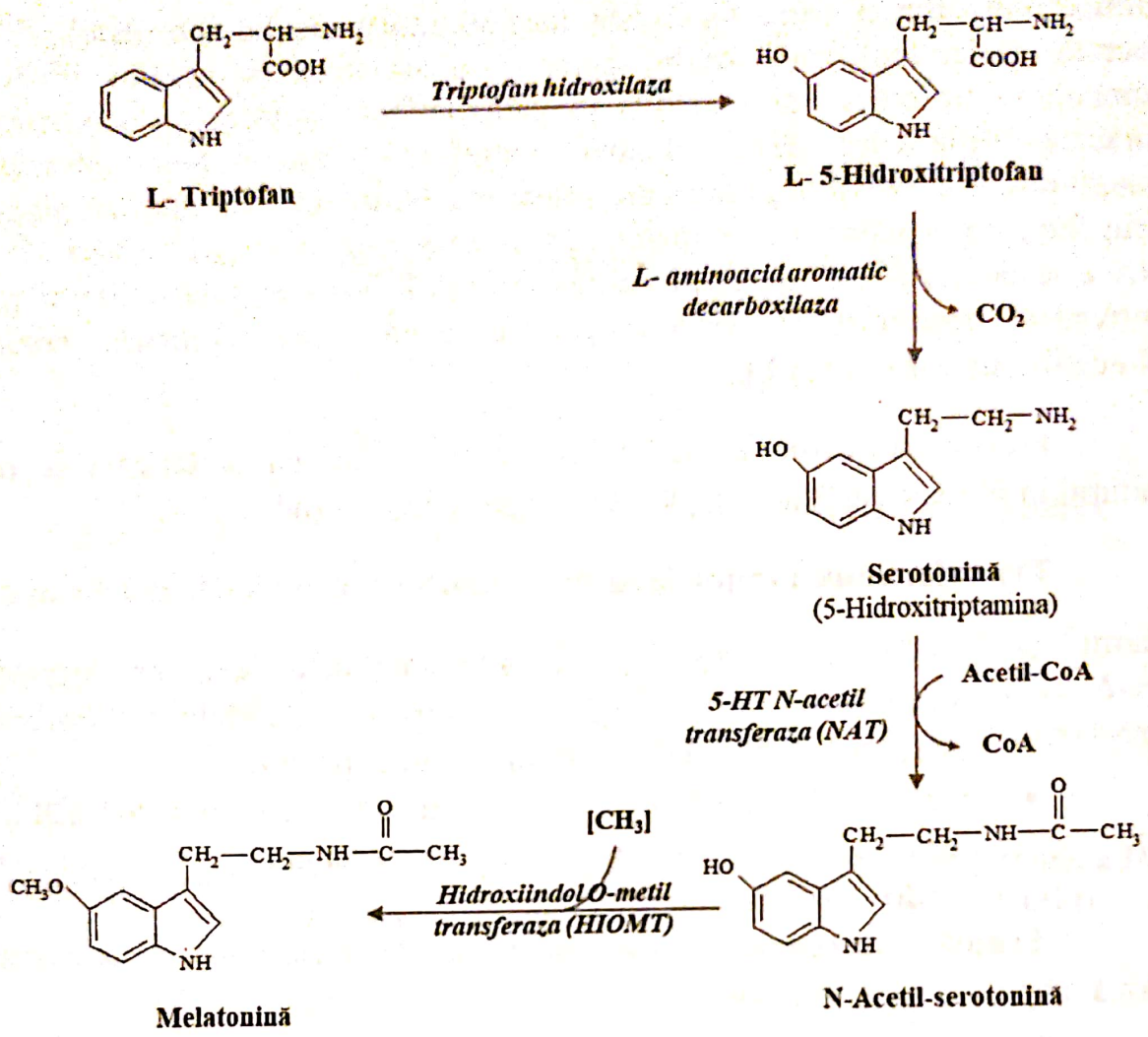


Figura. 6.5. Schema reacţiilor enzimatice din biosinteza serotoninei şi a melatoninei

Ritmul sintezei de melatonină este modulat de 3 factori inter-dependenţi:

- oscilatorul circadian endogen, localizat în nucleul suprachiasmatic (SCN);
- ciclul lumină/întuneric, zi/noapte care sincronizează oscilatorul endogen;
- lumina care inhibă acut sinteza nocturnă a melatoninei.

Cum **nu există un sistem de stocare a melatoninei, concentraţiile plasmatice reflectă cu fidelitate activitatea glandei pineale.**

Melatonina nu este sintetizată în exclusivitate de glanda pineală; retina, tractul gastrointestinal, placenta şi multe alte celule specifice produc cantităţi relativ mici de melatonină.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, s-a mai demonstrat că melatonina este regăsită şi în regnul vegetal unde este responsabilă de informaţia fotoperiodică a algelor. Alimente uzuale precum tomatele sau bananele conţin cantităţi deloc neglijabile de melatonină. Orezul şi ovăzul conţin 1,8 nanograme melatonină/gram.

6.4.1. Reglarea sintezei de melatonină. Dinamica sintezei de melatonină

Producerea acestui **"hormon al întunericului"** urmează un ciclu circadian foarte marcat: secreţia maximă este nocturnă, iar în timpul zilei nivelurile de melatonină devin foarte scăzute, chiar nule; nivelurile plasmatice nocturne ale melatoninei variază între 30 şi 200 pg/mL cu un maxim situat în a doua jumătate a nopţii. Concentraţiile plasmatice diurne sunt inferioare valorii de 10 pg/mL şi deci practic nedetectabile.

Profilurile plasmatice ale melatoninei sunt diferite de la un individ la altul, dar stabile pentru acelaşi individ, ceea ce face dificilă stabilirea unor limite fiziologice (figura. 6.6.).

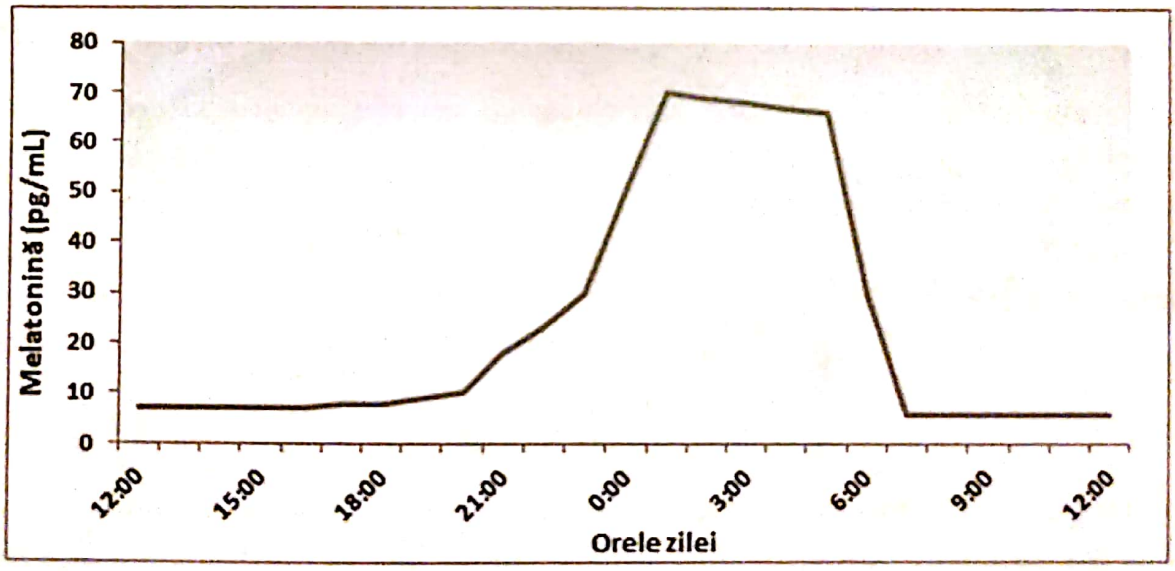


Figura. 6.6. Variaţia circadiană a biosintezei de melatonină

În glanda pineală, sinteza melatoninei urmează un ritm impus de nucleul suprachiasmatic (SCN), reglatorul ritmului biologic circadian, sau „orologiul intern" al organismului mamiferelor. De aici, mesajele (informaţiile luminoase) sunt transmise pe calea coarnelor laterale ale măduvei spinării la neuronii ganglionilor simpatici cervicali superiori ale căror terminaţii axonale fac sinapsă la suprafaţa pinealocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul perioadei nocturne, NA este eliberată prin aceste terminaţii axonale şi va stimula receptorii adrenergici alfa 1 şi beta 1 prezenţi la suprafaţa pinealocitelor. Această stimulare a receptorilor antrenează o creştere a nivelurilor de mesageri secunzi (AMPc şi inozitol trisfosfat) din pinealocite, apoi o creştere a activităţii enzimei NAT, şi deci a sintezei de melatonină. Acest mecanism este puternic inhibat de lumină - semnalul extern ce permite corelarea cu ritmul circadian (figura. 6.7.).

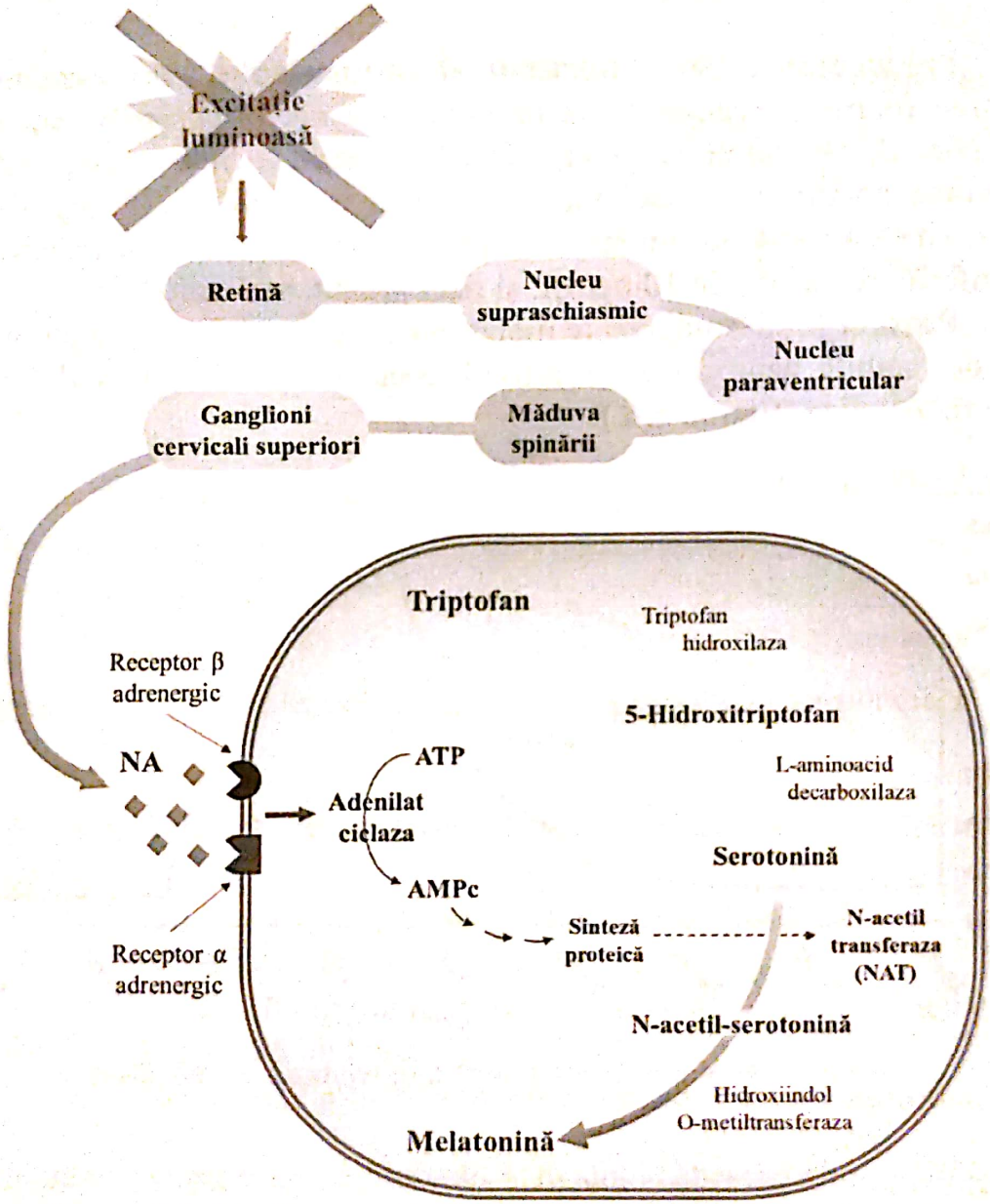


Figura. 6.7. Biosinteza melatoninei. Reglarea neuro-biochimică. (NA- noradrenalină)

Celulele din nucleul suprachiasmatic (SCN) posedă receptori pentru melatonină. Melatonina are un efect inhibitor asupra activităţii SCN. Deci **melatonina îşi autoreglează propria sinteză**. Totodată, melatonina

Scanned with OKEN Scanner

secretată în circulaţia sanguină va transmite la toate structurile centrale sau periferice care posedă receptori sau situsuri melatoninergice, această informaţie privind fotoperiodicitatea, permiţând astfel o adaptare fiziologică a organismului la alternanţa zi/ noapte.

Ritmul zilnic al sintezei de melatonină este considerat un mediator ritmic folosit de SCN pentru a transmite mesajul circadian la ţesuturile ţintă ale melatoninei.

Există şi o dinamică a sintezei de melatonină în cursul dezvoltării ontogenetice şi a îmbătrânirii. La naştere, nivelurile de melatonină sunt aproape nedetectabile, singura sursă fetală de melatonină fiind circulaţia placentară. Nivelurile de melatonină din sângele ombilical fetal respectă diferenţa de zi-noapte aşa cum se observă în circulaţia maternă. Melatonina maternă trimite un semnal circadian temporal fătului, numit „programare fotoperiodică adaptativă maternă", pregătind astfel SNC pentru a face faţă corect fluctuaţiilor de mediu zi/noapte după naştere. Ritmul fiziologic al sintezei de melatonină apare după vârsta de 3 luni de viaţă, nivelurile crescând exponenţial până la un maxim regăsit în general în perioada prepubertăţii. Înainte de pubertate nivelul sangvin maxim al melatoninei în perioada nopţii, este de aproximativ 120 pg/mL.

Declinul în sinteza de melatonină odată cu înaintarea în vârstă este atribuit diferitelor cauze: calcifierea glandei pineale, o afectare a inervaţiei noradrenergice la nivelul glandei sau a capacităţii de detectare a luminii (diverse maladii oculare). Interesant este că pinealectomia accelerează procesul de îmbătrânire, argumentând astfel că melatonina are proprietăţi anti-îmbătrânire (vezi capitolul 15).

6.5. Catabolismul melatoninei

Melatonina este o substanţă lipofilă şi difuzează rapid în organism. Ea este metabolizată în mai mulţi compuşi atât la nivelul ficatului, cât şi în sistemul nervos central.

Sub acţiunea hidroxilazelor microzomiale hepatice se formează 6-hidroximelatonină care este apoi glucuronoconjugată sau sulfoconjugată rezultând sulfatoximelatonina (figura. 6.8.).

Numai 1% din melatonină este excretată sub formă liberă, cea mai mare parte fiind eliminată sub formă de sulfatoximelatonină. Timpul de înjumătăţire al melatoninei este de 20-50 minute.

Scanned with OKEN Scanner

În creier, melatonina este metabolizată la mai mulţi compuşi dintre care 5-metoxitriptamina este implicată în procesul de visare; aceasta se va metaboliza ulterior la N, N-dimetil 5-metoxitriptamină şi alte triptamine biologic active.

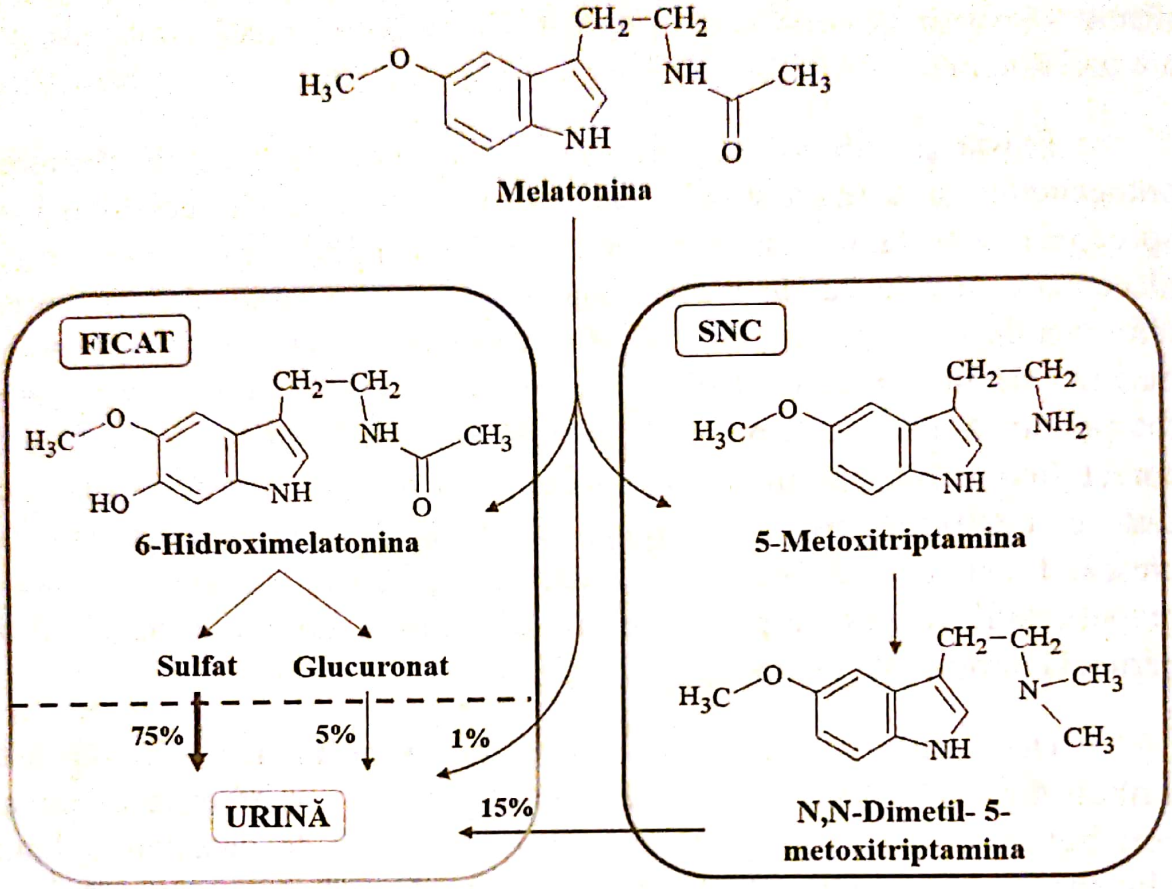


Figura 6.8. Catabolismul melatoninei la nivel hepatic şi cerebral

6.6. Receptorii melatoninei

Prezența receptorilor melatoninergici a fost demonstrată în numeroase țesuturi. Studiile preliminare s-au desfăşurat cu ajutorul [^{3}H]-melatoninei şi 2-[^{125}I]-iodo-melatoninei. Receptorii melatoninergici MT_1, MT_2 şi MT_3 fac parte din superfamilia receptorilor cuplați cu proteinele G. Aceştia au o structură generală reprezentată de 7 segmente (α helixuri) transmembranare legate prin bucle alternative intracelulare şi extracelulare, cu gruparea aminică localizată extracelular şi gruparea carboxilică intracelular (figura. 6.9.).

Activarea receptorilor melatonergici implică moduri diferite de semnalizare: modulează concentraţiile intracelulare de GMPc, diacilglicerol (DAG), inositol-trifosfat (IP3) şi Ca^{2+}, intervine în fosforilarea mediată de AMPc, modifică potenţialul membranar.

Scanned with OKEN Scanner

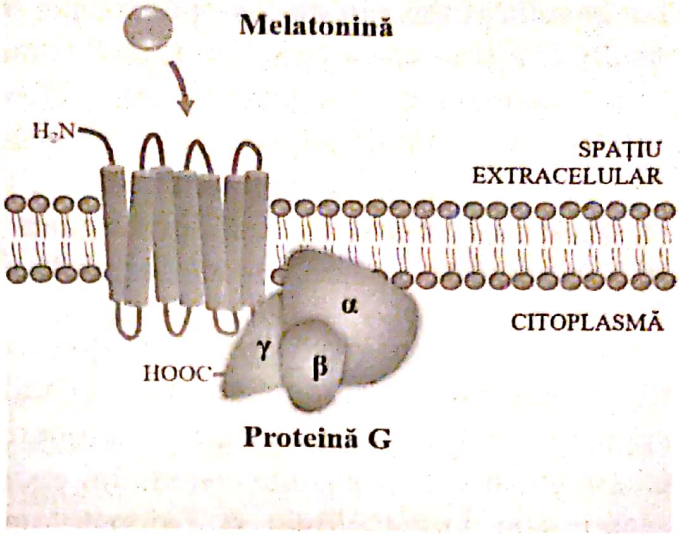


Figura 6.9. Structura generală a receptorilor melatoninergici MT_1 și MT_2

S-a demonstrat că receptorii MT_1 mediază inhibiția acută a activării neuronilor SCN (efect inhibitor asupra activității electrice), sunt implicați în depresie și sunt responsabili de reglarea somnului. Este interesant că șoarecii cu receptorii MT_1 blocați au prezentat comportament de tip depresiv (testul înotului forțat).

Receptorii MT_2 sunt exprimați majoritar în retină, hipocamp și SCN și mediază schimbarea de fază a ritmurilor circadiene, au rol în creșterea imunității induse de melatonină, în plasticitatea sinaptică hipocampală și în procesele de memorare.

Prezența receptorilor melatoninergici în glanda pineală, în organele periferice (țintă) și în sistemul nervos central sugerează că reglarea la nivel de receptor intervine atât în controlul biosintezei și secreției melatoninei, cât și în controlul efectelor produse de melatonină.

Melatonina este asociată cu menținerea ritmului somn-veghe, prin activitatea inhibitorie a sistemelor MT_1 și MT_2 asupra circuitelor excitatorii promotoare ale trezirii din nucleul suprachiasmatic.

6.7. Rolul fiziologic și utilizările terapeutice ale melatoninei

Melatonina este considerată de către unii biochimiști și fiziologi a fi un "***master hormone***" cu funcție dublă, paracrină și endocrină.

Melatonina produsă în glanda pineală acționează ca un hormon endocrin, fiind eliberată în sânge, în timp ce melatonina produsă de retină și de tractul gastrointestinal acționează ca un hormon paracrin.

Scanned with OKEN Scanner

Melatonina exercită efecte multiple, pleiotrope, asupra majorității celulelor organismului atât prin intermediul receptorilor melatoninergici, cât și independent de legarea de receptori, (ex: efectul antioxidant). Pleiotropismul melatoninei se manifestă prin acțiunea sa la diferite niveluri, de la locul biosintezei la celulele țintă. Aici își exercită influența atât asupra unor procese redox mitocondriale, cât și asupra altor hormoni, neurotransmițători, neurotrofine și alte molecule semnal.

Studiile clinice au confirmat **proprietățile cronobiotice** ale melatoninei, observate pe diferite modele animale. Glanda pineală este un convertor neuroendocrin care primește informații fotoperiodice de la retină și de la oscilatorul circadian și le transmite sistemului endocrin prin secreția de melatonină. Potențialul farmacologic și fiziopatologic al melatoninei constituie obiectul cercetărilor moderne privind mecanismele de integrare ale organismelor în marea varietate informațională a mediului înconjurător.

În anul 1993 melatonina a fost introdusă pe piața produselor farmaceutice ca supliment alimentar, cu principalele indicații în tratamentul insomniilor rebele, reglarea ritmului circadian, eliminarea tulburărilor de somn datorate schimbării fusului orar.

În tulburările de ritm biologic, faza circadiană internă este fie deplasată, fie prelungită raportat la 24 de ore. Studiile au sugerat că debutul (*onset*) creșterii secreției nocturne a melatoninei în lumină slabă (*dim light*) este un marker al fazei circadiene la subiecții normali, la subiecții nevăzători și la pacienții cu tulburări cronobiologice (*dim light melatonine onset:* DLMO).

La anumiți subiecți nevăzători și la persoane care trăiesc în Antarctica, în timpul iernii, ritmul de secreție al melatoninei este apropiat de 25 de ore, adică acrofaza (secreția maximă sau *peak time*) se decalează cu aproximativ o oră în fiecare zi.

Există dovezi că melatonina ar facilita somnul provocând chiar o diminuare a latenței de adormire, și eventual o ameliorare a microstructurii somnului, dar se pare că numai la doze suprafiziologice. Ea ar fi eficace cu precădere îninsomniile persoanelor vârstnice. Melatonina contribuie la senzația de oboseală și la instalarea somnolenței de seară.

Melatonina aparține **clasei de cronobiotice**, adică modifică bioritmurile în sensul unui avans sau a unei întârzieri de fază, în funcție de ora de administrare. Administrarea sa în apropierea orei de culcare dorite corectează tulburările de ritm biologic provocând un avans de fază al

Scanned with OKEN Scanner

ritmurilor performanţelor mentale sau a variabilelor fiziologice (inclusiv a propriei sale secreţii). Melatonina acţionează deci favorizând repoziţionarea secreţiei endogene, şi prin urmare refazarea întregului sistem circadian. Aportul exogen de melatonină seara produce un avans de fază al acrofazei secreţiei endogene de melatonină, iar un aport exogen dimineaţa sau la prânz produce o întârziere de fază. Este astfel posibilă evitarea tulburărilor de somn legate de diferenţa de fus orar prin administrarea de melatonină la ora porivită. Această acţiune cronobiotică a melatoninei este mediată de receptorii melatoninergici din nucleul suprachiasmatic. **Melatonina nu este un hipnotic** deoarece ea însăşi nu induce somnul, dar odată administrată, iniţiază anumite evenimente ce conduc în următoarele 2-3 ore la dechiderea unei "porţi a somnului".

Toxicitatea acută a melatoninei este extrem de mică. DL_{50} nu a fost stabilită pe animalele de experienţă. Contrar acestui fapt, toate celelalte indicaţii terapeutice evocate pentru melatonină (acţiune antitumorală, anti-ischemică, etc.) necesită confirmarea prin studii controlate, efectuate pe termen lung. În plus, conform principiului homeostaziei, este posibil ca melatonina exogenă din suplimentele farmaceutice să reducă sinteza normală de melatonină.

Melatonina străbate cu uşurinţă bariera hemato-encefalică şi membranele celulare. Studiile *in vitro* au arătat că melatonina are **proprietăţi antioxidante**, datorită capacităţii de a ceda doi electroni. A fost identificat un metabolit ciclic al melatoninei – 3-hidroximelatonina (C3OHM), care se formează atunci când melatonina neutralizează doi radicali liberi. Mecanismul antioxidant al melatoninei implică o cascadă de *scavengeri* ai radicalilor liberi, deoarece metaboliţii secundari, şi chiar şi terţiari, sunt, de asemenea, scavengeri eficienţi ai radicalilor liberi; astfel, N-acetil-N-formil-5-metoxikinuramina (AFMK) şi N-acetil-metoxikinuramina(AMK) au demonstrat efecte antioxidante mai puternice decât melatonina în sine. Comparativ cu alţi antioxidanţi (spre exemplu acidul ascorbic sau glutationul), melatonina nu suferă un ciclu redox, deci nu are abilitatea moleculară de a suferi reduceri şi oxidări reversibile şi succesive. Melatonina, odată oxidată, nu mai poate fi redusă la starea anterioară, deci în urma reacţiei cu radicalii liberi ea are capacitatea de a forma produşi finali stabili. Astfel, melatonina face parte din categoria antioxidanţilor "terminali" sau "de sacrificiu" şi în prezent se studiază utilizarea sa în stările patologice asociate cu stresul oxidativ, în special cele care însoţesc procesul de îmbătrânire: boală Parkinson, boală Alzheimer, ateroscleroză, cancer, etc.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt mecanism care contribuie la acţiunea antioxidantă directă a melatoninei este capacitatea acestei molecule de la chelata ambii ioni de fier (III) şi (II), inhibând astfel reacţia Fenton generatoare de radicali hidroxil ($^{\cdot}OH$), foarte toxici. De asemenea, melatonina leagă ionii de cupru (II) şi (I), şi astfel inhibă peroxidarea lipidică.

Ca antioxidant indirect, melatonina este capabilă să inducă expresia şi activitatea principalelor enzime antioxidante - superoxiddismutaza, catalaza şi glutation peroxidaza.

Mitocondriile ce sunt expuse stresului oxidativ şi nitrozativ sunt protejate de melatonină, la doze farmacologice. În aceste concentraţii, capacitatea antioxidantă directă a compusului indolic este maximă.

Studiile experimentale pe şoareci au arătat că tratamentul cu melatonină determină creşterea longevităţii animalelor cu 20% (**efect anti-îmbătrânire**).

Melatonina are **acţiune imunomodulatoare**: stimulează producerea limfocitelor T, producerea de anticorpi, contracarează efectul imunosupresor al glucocorticoizilor, etc. *In vitro*, melatonina favorizează activitatea celulelor NK, producţia de interleukină 2 (IL-2) şi de interferon γ (IF- γ) şi expresia IL-1. Efectele imunostimulatoare pot apărea printr-o acţiune directă a melatoninei asupra receptorilor specifici, deoarece aceştia au fost identificaţi în ţesuturile sistemului imunitar: timus, splină, limfocite şi celule T. În plus, efectul cronobiotic al melatoninei poate fi implicat în organizarea circadiană a sistemului imunitar.

Melatonina posedă **proprietăţi oncostatice şi antineoplasice**, iar mecanismul care stă la baza acestora este extrem de complex şi cuprinde o serie de procese: inhibarea preluării de către celulele tumorale a factorului de creştere; inhibarea activităţii telomerazelor; scăderea sintezei de endotelină-1 la nivel tumoral. Întrucât distrucţia ADN şi repararea sa au un rol central în transformarea şi evoluţia celulei canceroase, efectul antineoplasic al melatoninei ar putea depinde, direct sau indirect, de aceste procese. Hormonul pineal contribuie la protecţia împotriva cancerului şi prin acţiunea sa puternic antioxidantă, având în vedere faptul că multe mutaţii implicate în transformarea celulară sunt cauzate de speciile oxigen reactive, ce produc modificări la nivelul bazelor azotate ale ADN. Aceste evenimente distructive ale ADN sunt eliminate prin intermediul mecanismelor celulare de reparare, menite să menţină stabilitatea şi integritatea genomului. Metaboliţii melatoninei au rol în menţinerea integrităţii structurale a

Scanned with OKEN Scanner

ADN-ului, prin reducerea substratului necesar generării de ˙OH. Întreaga cascadă antioxidantă a melatoninei explică procesele convergente de protecţie a structurii ADN, cu cele două componente majore: prevenirea proceselor inductoare ale distrucţiei ADN şi inducerea mecanismelor de reparare.

Efectul anticarcinogen al melatoninei a fost descris *in vivo* şi *in vitro* pe tumorile mamiferelor. *In vivo* există o corelaţie inversă între nivelul nocturn de melatonină din plasmă şi numărul de receptori estrogenici la pacienţi cu cancer dependent de estrogeni. *Invitro*, melatonina induce o diminuare cu 40-60% a celulelor tumorale în cancerul mamar. Melatonina a fost descrisă ca un supliment important în tratamentul cancerului ca un antioxidant puternic, deoarece poate proteja deteriorarea celulelor realizată de carcinogeni, iar ca agent cronobiotic poate ajuta la determinarea perioadei optime pentru eficienţa tratamentului. Multe din aceste efecte necesită doze farmacologice de melatonină.

Receptorii melatoninergici au fost identificaţi în neuronii hipotalamici, unde prin **efectul** său **antigonadotrop**, melatonina frânează secreţia de hormoni hipotalamici, ca urmare a inhibării factorului de eliberare al gonadotropinelor hipofizare (GnRH), ce coordonează eliberarea gonadotropinelor pituitare – FSH şi LH în glandele sexuale feminine şi masculine (influenţează axa reproductivă).

La femei, profilul secreţiei de melatonină nu se schimbă în cursul ciclului ovarian.Melatonina, în combinaţie cu progestativele de sinteză, are un **efect contraceptiv**. Ea împiedică secreţia pulsatilă a hormonului de eliberare gonadotrop (Gn-RH), împiedicând astfel apariţia unui maxim în secreţia de hormon luteinizant (LH) şi a hormonului stimulator al foliculinei (FSH) la mijlocul ciclului estral, împiedicând astfel ovulaţia. Melatonina ar putea avea un efect atât asupra sintezei hipofizare şi a eliberarării de LH, cât şi un efect direct asupra ovarului.

Printr-un mecanism similar, melatonina inhibă secreţia de hormon adrenocorticotrop (ACTH) şi de hormon tireotrop (TSH), însoţită de scăderea funcţiei secretorii a corticosuprarenalelor (reglează secreţia de cortizol - adaptarea la stres) şi a tiroidei.

Ritmul circadian al secreţiei melatoninei, cu valori semnificativ crescute ale melatoninei în timpul nopţii, este menţinut pe toată perioada sarcinii fiziologice, fapt ce denotă rolul important al biomoleculei indolice în sincronizarea ritmului matern cu condiţiile de mediu şi **imprimarea**

Scanned with OKEN Scanner

caracterului circadian vieții intrauterine a fătului. Ritmul circadian intrauterin este imprimat și nou-născuților, care nu pot sintetiza melatonină până la vârsta de 3 luni. Totodată s-a observat creșterea concentrației de melatonină spre sfârșitul perioadei gestaționale (se înregistrează creșteri după săptămâna 24 de sarcină, cu nivel maxim după 32 de săptămâni), în cazul sarcinilor fiziologice și revenirea la concentrațiile din perioada antegestațională, la 2 zile după naștere. S-au observat valori semnificativ crescute ale melatoninei plasmatice materne în cazul sarcinilor gemelare. Efectele negative ale stresului oxidativ, care atinge nivele maxime pe parcursul sarcinii, induc repercusiuni grave asupra mamei, cât și a placentei și fătului. Melatonina, datorită abilității sale extraordinare de a traversa placenta, ajunge în circulația fetală, predominant în perioada imediat anterioară nașterii și exercită un efect protector asupra fătului, țesuturilor materne predispuse atacului radicalilor liberi, și placentei.

A fost deasemenea demonstrat efectul pozitiv al administrării melatoninei pe parcursul procesului de fertilizare *in vitro* și tranferului de embrioni, rata de eșec a acestora fiind semnificativ redusă în cazul tratamentului adjuvant cu hormonul pineal. Concentrațiile melatoninei din fluidul folicular ovarian sunt semnificativ mai mari comparativ cu cele plasmatice, denotând astfel un posibil efect de reducere a apoptozei celulelor de interes, permițând o dezvoltare normală a foliculilor preovulatori și eliberarea oocitelor mature la ovulație.

Melatonina oferă protecție împotriva efectelor negative ale radicalilor liberi în timpul procesului de ovulație și totodată protejează împotriva stresului oxidativ materialul genetic patern, prin acțiunea sa asupra spermei. Datorită capacității sale antioxidante extraordinare, melatonina are un efect inhibitor asupra vasospasmului indus de H_2O_2, la nivelul arterei ombilicale.

O altă ipoteză interesantă este existența receptorilor melatoninergici în celulele miometriale, considerând faptul că majoritatea nașterilor sunt declanșate noaptea, când concentrațiile de melatonină sunt maxime. Biomolecula indolică pineală reprezintă un important **factor de protecție a sarcinii**, de dezvoltare fiziologică a fătului, de prevenire și contracarare a posibilelor evenimente negative ce pot apare pe parcursul gestației și un element de legătură comunicațională între mamă, făt și mediu înconjurător, toate acțiunile sale concurând pentru o evoluție normală a sarcinii și nașterea în condiții fiziologice optime.

Scanned with OKEN Scanner

Administrată pe cale orală, melatonina este bine absorbită, dar are un timp de înjumătăţire şi eliminare de mai puţin de o oră. Ea favorizează somnul şi ar putea avea un **efect antidepresiv, antimigrenos** şi **antinociceptiv**. De menţionat este şi că unele efecte ale melatoninei exogene (sedativ, analgezic, anticonvolusivant, anxiolitic) ar putea fi legate de interacţiunea cu sistemul GABA-ergic.

Melatonina şi metaboliţii săi sunt implicaţi în mecanismele de **neuroprotecţie şi neuroplasticitate neuronală**, prin ameliorarea supravieţuirii neuronale în condiţii de stres oxidativ crescut, prin antagonizarea toxicităţii beta-amiloidului şi prin extinderea expresiei neurotrofinelor. S-a dovedit că melatonina împiedică fosforilarea proteinei tau sintetizată în cazul maladiei Alzheimer. La pacienţii cu Alzheimer a fost descris fenomenul de agitaţie în cursul după-amiezei, numită "*sundowning*", tratată cu succes prin administrarea de melatonină.

Rolul melatoninei în procesele de neurodegenerare implicate îndemenţa Alzheimer poate fi sintetizat astfel: previne sinteza excerbată a amiloidului, reduce procesul de hiperfosforilare a proteinelor tau, este un antioxidant puternic şi un scavenger de radicali liberi, modulează procesele proinflamatorii, funcţionează ca un agent anti-colinesterazic, protecţie împotriva evenimentelor apoptotice şi a proceselor oxidative mitocondriale, are capacitatea de a menţine integritatea şi funcţionalitatea membranelor celulare, datorită abilităţii sale de a interacţiona cu lipidele, şi de a limita semnalele proapoptotice şi neuroinflamatorii, în cazul dezechilibrelor lipidice. O relevanţa deosebită o are şi efectul său important în reglarea insomniilor asociate acestei patologii, a dispoziţiei psihice a pacienţilor şi în ameliorarea deficienţelor cognitive.

Ca factor reglator al ritmului, implicarea melatoninei în tulburările afective a captat interesul cercetărilor ştiinţifice. Natura ciclică a depresiei, variaţiile sezoniere în simptomatologia ei şi asocierea frecventă cu modificări ale ritmului somn-veghe şi ale ritmului temperaturii corporale sugerează faptul că dereglarea sistemului circadian stă la baza depresiei. Principalii neurotransmiţători implicaţi în depresie, serotonina, noradrenalina şi dopamina intervin în reglarea axei hipotalamo-hipofizo-adrenale, cu efect asupra ritmului circadian.

Măsurarea melatoninei salivare sau plasmatice, sau a principalului său metabolit (6-sulfatoximelatonina) în urină, au demonstrat modificări semnificative ale secreţiei de melatonină la pacienţii depresivi în cursul episoadelor acute ale afecţiunii. Nu doar nivelurile, ci şi amplitudinea şi

Scanned with OKEN Scanner

ritmul secreţiei de melatonină a fost diferite la pacienţii cu tulburare afectivă bipolară şi la cei cu tulburare afectivă sezonieră (TAS). În TAS are loc o întârziere a secreţiei nocturne de melatonină, precum şi modificări în debutul, durata şi finalul perioadei de secreţie a melatoninei.

Studiile epidemiologice au arătat că insomnia este o comorbiditate importantă a depresiei şi reprezintă un factor de risc major în declanşarea maniei la pacienţii cu tulburare bipolară. Administrarea melatoninei este eficientă în îmbunătăţirea somnului REM (*rapid eye movement*), comparativ cu placebo, atunci când este administrată adecvat: 3-5 mg/zi, între orele 22.00-23.00, timp de 4 săptămâni. Somnul REM este perturbat, atât calitativ, cât şi cantitativ în multe afecţiuni ale SNC, de către medicaţia psihotropă şi de procesul de îmbătrânire. Ameliorarea sa are implicaţii asupra plasticităţii neuronale, asupra proceselor de învăţare şi memorie, precum şi în coordonarea proceselor metabolice şi reglarea funcţiei imunologice.

6.8. Tulburări de secreţie ale glandei pineale

În cazurile de pubertate precoce, denumite şi idiopatice s-au evidenţiat niveluri scăzute ale concentraţiei plasmatice nocturne de melatonină (hipofuncţie epifizară = pubertate precoce). În mod contrar, au fost găsite concentraţii plasmatice nocturne crescute de melatonină în cazurile de pubertate întârziată, comparativ cu valorile găsite la copii normali de aceeaşi vârstă (hiperfuncţie epifizară = pubertate întârziată). Tumorile glandei pineale antrenează aceste două tipuri de disfuncţii hormonale.

Hipomelatoninemia este caracterizată de o descreştere a picului nocturn normal în biosinteza melatoninei, şi este însoţită de un sindrom ce cuprinde: tulburări de ritm circadian (insomnie, oboseală, dificultăţi de trezire), precum şi hipertensiune, rezistenţă la insulină şi intoleranţă la glucoză, dislipidemie, sindrom metabolic, obezitate, imunodeficienţă, creşterea incidenţei tumorilor canceroase, îmbătrânire patologică. Biosinteza insuficientă de melatonină este de obicei asociată cu alte maladii sau cu îmbătrânirea normală, şi afectează multiple aspecte ale comportamentului, ale stării de sănătate, calitatea vieţii şi chiar longevitatea organismului. Unele din aceste simptome şi maladii pot fi ameliorate prin terapie de substituţie cu melatonină.

Hipermelatoninemia este caracterizată de o hiperproducţie de melatonină, ce a fost descrisă în cinci situaţii clinice: hipotermie şi

Scanned with OKEN Scanner

hiperhidroză spontană, hipogonadism hipogonadotrofic, anorexie nervoasă, sindromul ovarelor polichistice, hiperplazie pineală (sindrom Rabson-Mendenhall). Valorile crescute de melatonină plasmatică în timpul nopții sunt extinse în cursul dimineții și generează oboseală, somn, amețeli, hipotonie, hipotermie. Aceste simptome pot fi ameliorate cu fototerapie și tratate cu succes cu beta-blocante.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

HORMONII PANCREATICI

Hormonii pancreatici – insulina şi glucagonul – fac parte din categoria hormonilor cu structură polipeptidică.

7.1. Pancreasul – localizare şi structură

Pancreasul este un organ aşezat retroperitoneal, în cavitatea abdominală, între concavitatea duodenului şi splină, la nivelul vertebrelor lombare L1 şi L2 (în partea anterioară). Are forma alungită, cântăreşte aproximativ 100g la adult, iar convenţional este împărţit în mai multe regiuni – cap, istm, corp, coadă.

Pancreasul este o glandă cu funcţie mixtă:

- Funcţia exocrină determinată de acini şi ducturi care secretă sucul pancreatic cu rol fundamental în digestie prin conţinutul în enzime digestive (tripsina, chimotripsina, lipaza, etc);
- Funcţia endocrină determinată de insulele Langerhans diseminate printre structurile exocrine.

Insulele Langerhans (celulele endocrine) sunt localizate adiacent faţă de vasele sangvine, astfel încât pot percepe rapid modificările concentraţiei de glucoză ceea ce permite un efect direct şi rapid de modulare a **secreţiei de insulină sau glucagon**. Acestea reprezintă 1-2% din greutatea pancreasului, incluzând 1-2 milioane de celule (predomină la nivelul cozii, unde irigaţia sangvină este bogată).

„Sistemul endocrin" al pancreasului este constituit din mai multe tipuri de celule pancreatice:

- Celulele A (α) 15-20% – secretă glucagon;
- Celulele B (β) 70% – secretă insulină;
- Celulele D (δ) – secretă somatostatina;
- Celulele F – secretă polipeptid pancreatic (PP) şi probabil neuropeptid Y.

Scanned with OKEN Scanner

7.2. Insulina

7.2.1. Istoric

Există câteva repere cronologice extrem de importante referitoare la insulină:

- Virsung (1642) şi Santorini (1775) au descoperit ducturile pancreatice;
- Regner de Graaf (1641–1679) induce la câine fistule biliare şi pancreatice demonstrând astfel modul de colectare a sucului pancreatic;
- Claude Bernard (1813–1878) identifică rolul pancreasului în digestia lipidelor
- Paul Langerhans (1869) identifică celulele secretoare de insulină;
- W.M. Bayliss şi E.H. Starling (1902) descoperă secretina care stimulează secreţia pancreatică;

Nicolae Constantin Paulescu (1869-1931) - medic şi fiziolog român, profesor la Facultatea de Medicină din Bucureşti, a pus bazele studiilor care au contribuit la descoperirea hormonului antidiabetic eliberat de pancreas, numit mai târziu **insulină**.

Paulescu a brevetat în aprilie 1922 procedeul de obţinere a unui extract apos al omogenatului tisular de pancreas bovin, purificat parţial prin adăugare de HCl şi sodă caustică pe care l-a denumit *pancreina*. Rezultatele cercetărilor sale au fost publicate în *Archives Internationales de Physiologie*, revistă ce era publicată atât în Franţa, cât şi în Belgia.

După aproximativ 10 luni, Fr. Grant Banting şi Ch. Herbert Best din Toronto (Canada) au anunţat descoperirea insulinei negând faptul că ar fi fost influenţaţi de rezultatele publicate în franceză de profesorul Paulescu; în plus cei doi au afirmat că, deşi Paulescu a demostrat eficacitatea extrasului pancreatic în a reduce cantitatea zahărului din sânge la animale diabetice, el ar fi declarat că injecţiile nu ar avea efect.

7.2.2. Structura insulinei

Insulina este un hormon polipeptidic, format din 2 catene:

- catena A – 21 aminoacizi;
- catena B – 30 aminoacizi.

Lanţurile A şi B sunt legate prin două punţi disulfurice formate între resturile de cisteină (A7 – B7 şi A20 – B19). A treia punte disulfurică este intracatenară şi implică resturile de cisteină din lanţul A – poziţiile 6 şi 11 –

Scanned with OKEN Scanner

între care se formează o buclă constituită din 6 resturi de aminoacizi (figura 7.1.).

Insulina formează, cu ionii de zinc, agregate mai stabile (dimeri, tetrameri, hexameri). În pancreas insulina se află sub formă stabilă de **hexameri** (inactivă) în timp ce forma circulantă a insulinei este de **monomer** (activă).

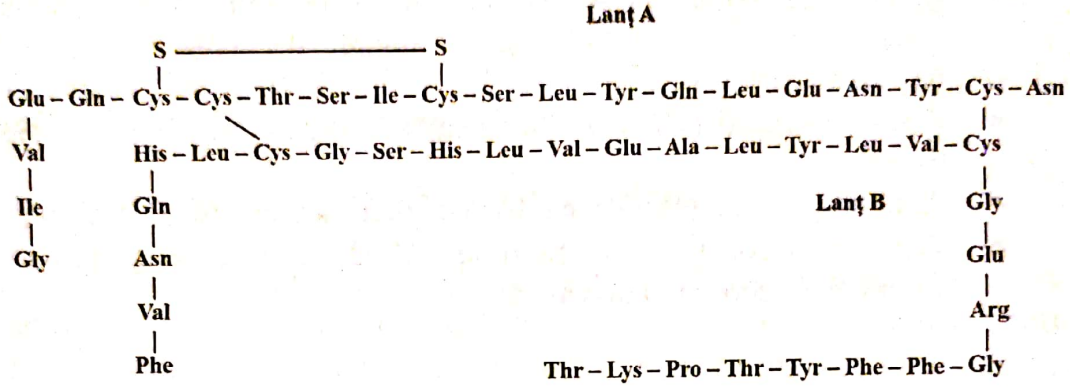


Figura 7.1. Structura insulinei

7.2.3. Biosinteza şi secreţia insulinei. Peptidul C

Insulina, este secretată de **celulele beta-bazofile ale pancreasului** endocrin, **ca răspuns la creşterea postprandială a nivelului glicemiei şi** respectiv **a concentraţiei plasmatice de aminoacizi**.

Secreţia porneşte de la un **precursor: pre-pro-insulina,** care suferă **proteoliză enzimatică** (procesare proteolitică), eliberând în etape succesive **pro-insulina** şi respectiv **insulina** (figura 7.2.).

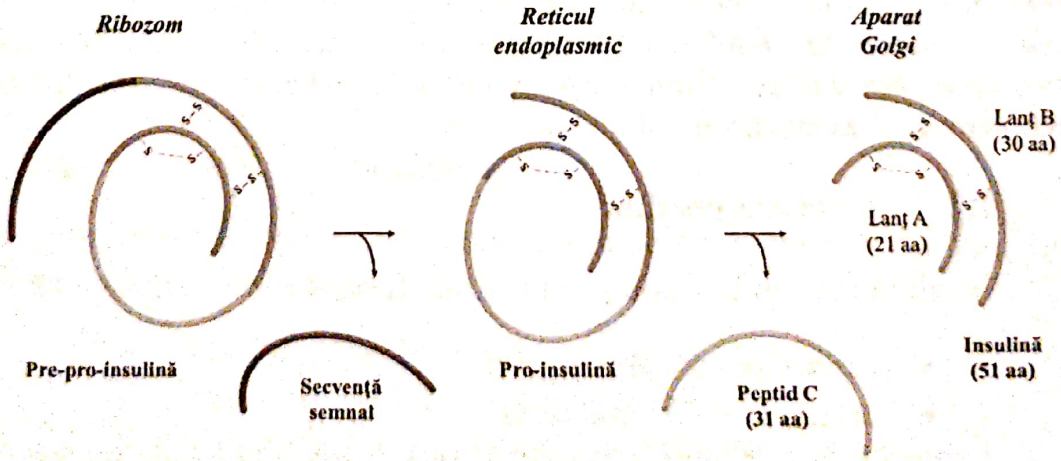


Figura 7.2. Biosinteza insulinei şi a peptidului C

Scanned with OKEN Scanner

Se eliberează concomitent **peptidul C,** moleculă cu 31 aminoacizi secretată echimolecular cu insulina, al cărui nivel seric se poate determina în laborator, pentru a face **distincția între diabetul zaharat de tip 1 și cel de tip 2.** Astfel, se consideră că pacienții cu diabet zaharat de tip 1 care mai manifestă însă funcție pancreatică reziduală (identificată prin dozarea peptidului C) sunt mai puțin susceptibili la dezvoltarea complicațiilor microvasculare ale bolii, comparativ cu cei la care peptidul C este complet deficitar.

Deşi foarte multă vreme peptidul C a fost considerat o moleculă inertă, deoarece nu influențează direct metabolismul glucidic sau lipidic, cercetările recente au evidențiat contrariul. Astfel, s-a demonstrat că peptidul C, la concentrații nanomolare, se leagă la nivelul unor receptori cuplați cu proteinele G de la nivelul celulelor endoteliale sau fibrolastelor, activând căi de semnalizare intracelulare mediate de ionii de calciu. Peptidul C stimulează Na^+-K^+ ATP-aza și nitric oxid sintaza, iar administrarea de peptid C a fost asociată cu creşterea fluxului sangvin la nivel muscular, reducerea filtrării glomerulare şi îmbunătățirea funcției nervoase la pacienții cu diabet de tip 1 (deficitari în peptid C), dar nu la subiecții sănătoşi.

7.2.4. Transportorii de glucoză (GLUT, SGLT)

Transportorii de glucoză/hexoze (*glucose/hexose transporters*, GLUT) constituie o familie de proteine membranare care mediază pătrunderea intracelulară a glucozei(tabelul 7.1.).

Membrii acestei familii se deosebesc între ei prin afinitatea diferită pentru substrate şi prin expresia tisulară diferită (tabelul 7.1.).

Cea de a doua categorie de transportori ai monozaharidelor este reprezentată de *sodium coupled glucose transporters* (SGLT, *sodium glucose transporter; symporters*) care include 3 membrii: SGLT1, SGLT2, şi SGLT3. SGLT1 şi SGLT2 funcționează ca transportori ai glucozei în intestin, miocard şi rinichi în timp ce SGLT3 este regăsit în mod special la nivel intestinal, în ficat, rinichi şi țesutul muscular striat. Mai există şi alte proteine din această familie, cum ar fi SGLT4 şi SGLT6 (acționează ca transportori de inozitol) şi SGLT5 (care este transportor de iod).

Acești transportori sunt ținte terapeutice pentru medicamente din clasa antidiabeticelor; astfel există grupa inhibitorilor de SGLT1 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin), molecule care împreună cu dieta, exercițiul fizic sau în asociere cu alte molecule antidiabetice, sunt

Scanned with OKEN Scanner

utilizate pentru reducerea nivelului glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2.

Tabelul 7.1. Transportorii de glucoză GLUT şi repartiţia lor tisulară

Transportor de glucoză	Distribuţie tisulară	Caracteristici
GLUT 1	Creier, eritrocite, celule endoteliale	Transportor constitutiv al glucozei
GLUT 2	Rinichi, intestin subţire, epitelii, ficat, celule beta-pancreatice	Rol în perceperea concentraţiei sangvine a glucozei la nivelul celulelor beta-pancreatice
GLUT 3	Neuroni, placentă	Afinitate mare pentru glucoză
GLUT 4	Muşchi scheletic, miocard, celule adipoase	*Insulin responsive transporter*
GLUT 5	Intestin subţire, rinichi, creier, adipocite, muşchi	Transportor de fructoză, afinitate foarte mică pentru glucoză

7.2.5. Mecanismul secreţiei de insulină la nivelul celulelor beta-pancreatice

Creşterea concentraţiei glucozei sangvine este percepută la nivelul celulei beta-pancreatice prin intermediul transportorului membranar GLUT2.

Ajunsă la nivel intracelular, glucoza intră în lanţul de procese metabolice (oxidarea pe calea aerobă) şi generează ATP, creşterea concentraţiei sale determinând închiderea canalelor de potasiu dependente de ATP. Ca o consecinţă, K^+ se acumulează intracelular, se produce o depolarizare membranară care duce la deschiderea canalelor de Ca^{2+} şi la creşterea concentraţiei intracelulare de calciu (prin eliberare de la nivelul reticulului endoplasmic şi prin pătrundere din mediul extracelular). Sub acţiunea ionilor de calciu, granulele intracelulare de insulină migrează la nivelul membranei celulare şi se secretă insulina (figura 7.3.).

Scanned with OKEN Scanner

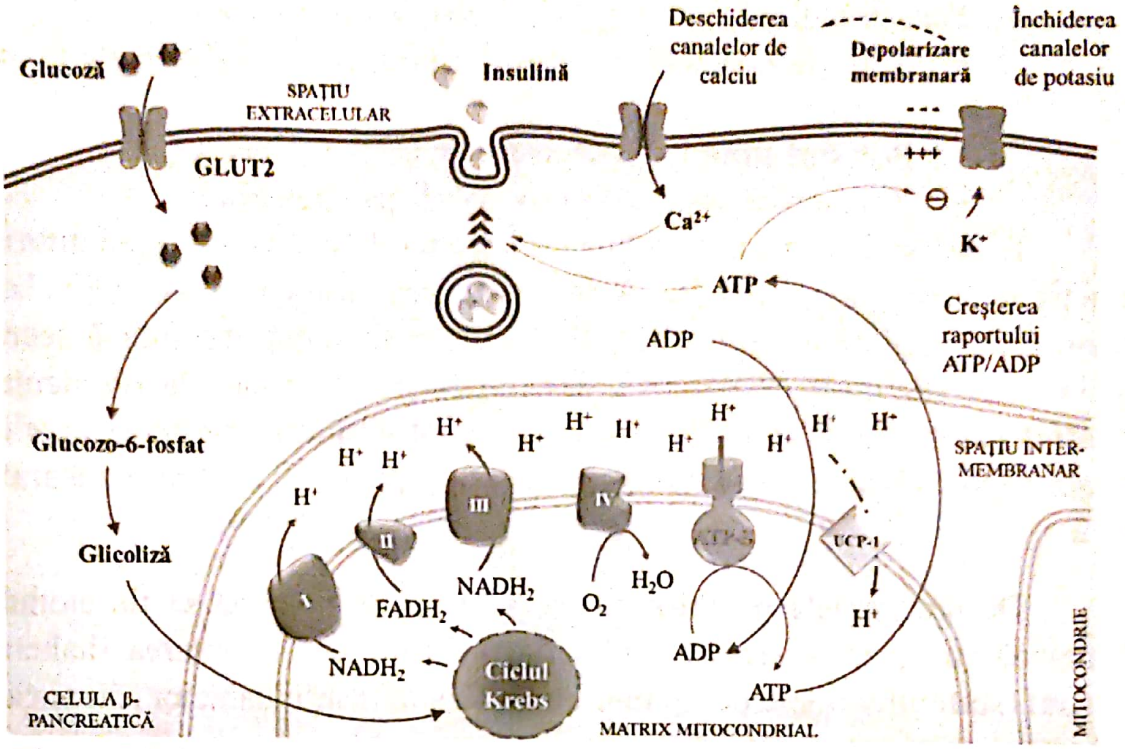


Figura 7.3. Reglarea secreției de insulină la nivelul celulelor beta-pancreatice

7.2.6. Factorii care influențează secreția de insulină

Secreția de insulină este influențată de mai multe categorii de factori:

1. Factori nervoşi
   - Stimularea receptorilor beta-adrenergici – măreşte secreţia celulelor beta-pancreatice;
   - Stimularea receptorilor alfa-adrenergici – inhibă secreţia (stresul);
2. Factori metabolici (stimulatori)
   - Glucoza serică (chiar în cantităţi fiziologice);
   - Alte monozaharide (fructoza, manoza);
   - Aminoacizi (arginina, lizina, leucina);
   - Cetoacizii, teofilina, etc;
3. Factori endocrini
   - Hormoni activatori
     - Polipeptidul inhibitor gastric (GIP – *gastric inhibitory peptide*);
     - Hormoni intestinali – gastrina, secretina;
   - Hormoni inhibitori ai secreţiei de insulină
     - Adrenalina (prin receptorii alfa);
     - Somatostatina;

Scanned with OKEN Scanner

4. Factori ionici
   - Secreţia de insulină necesită calciu şi este inhibată de excesul de ioni de magneziu;
   - Potasiul stimulează secreţia;
   - Zincul este necesar pentru a stabiliza hexamerii.

Există şi factori care modulează secreţia de insulină în mod diferit în funcţie de contextul metabolic. Astfel, creşterea cronică a nivelului acizilor graşi liberi în plasmă creşte secreţia bazală de insulină, dar inhibă secreţia de insulină stimulată de glucoză. Ţesutul adipos răspunde la rezistenţa la insulină printr-o rată crescută a lipolizei, contribuind la creşterea nivelului de acizi graşi liberi, fenomen important pentru pacienţii cu diabet zaharat de tip 2.

Desigur, există posibilitatea ca secreţia de insulină să fie modulată farmacologic, prin diversele molecule utilizate fie în tratarea diabetului zaharat (sulfonilureidele de tip metformin) sau a insulinoamelor (diazoxid).

7.2.7. Mecanismul biochimic de acţiune a insulinei. Receptorul insulinic

Receptorul insulinic (IR) este o proteină hetero-tetramerică, exprimată la nivelul membranelor ţesuturilor ţintă, ce face parte din familia receptorilor cu activitate tirozin-kinazică intrinsecă. IR este exprimat majoritar în ficat (ţesut la nivelul căruia insulina favorizează depozitarea glucozei sub formă de glicogen), în ţesutul muscular şi în cel adipos (unde stimulează pătrunderea intracelulară a glucozei prin favorizarea translocării GLUT4 la nivel membranar). De asemenea, IR este identificat şi în alte ţesuturi/celule cum ar fi pancreasul (celulele β) sau sistemul nervos central, unde are efecte pleiotropice.

IR este constituit din două subunităţi α extracelulare care leagă insulina şi două subunităţi β ataşate la nivel membranar, legate între ele prin punţi disulfurice. Subunitatea β prezintă un domeniu intracelular, cu activitate tirozin-kinazică intrinsecă şi situsuri de autofosforilare la nivelul resturilor de tirozină (figura 7.4.).

Legarea insulinei la nivelul subunităţii α determină dimerizarea receptorului (IR) la nivelul membranei plasmatice, activarea porţiunii cu funcţie tirozin-kinazică de la nivelul subunităţilor β ale receptorului şi autofosforilarea resturilor de tirozină din structura acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

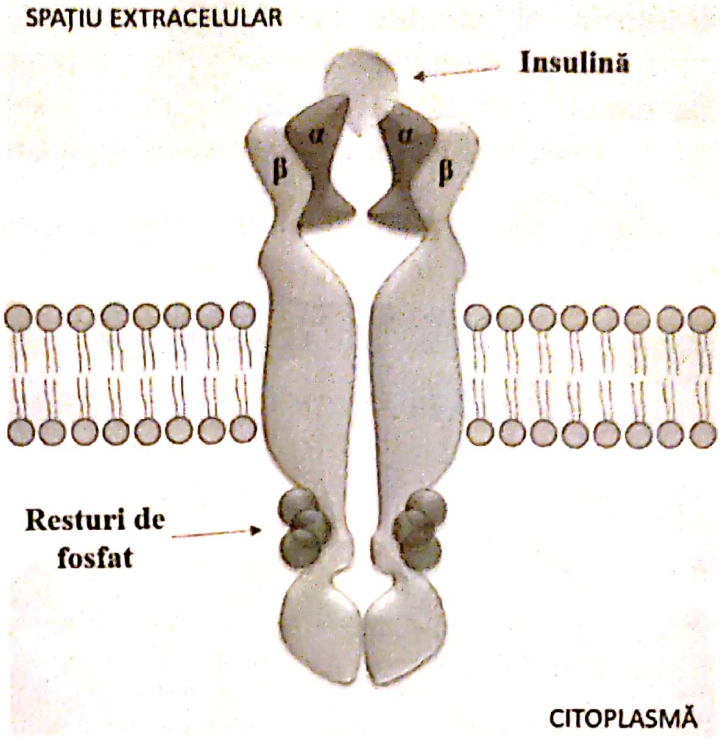


Figura 7.4. Structura receptorului insulinic (IR)

În prezența insulinei, receptorul insulinic IR este activat, oligomerizează, se autofosforilează la nivelul resturilor de tirozină, iar tirozin-kinaza intrinsecă fosforilează substrate endogene, cunoscute sub denumirea de *insulin receptor substrates*, şi notate IRS, şi anume IRS-1, -2, -3, -4, IRS5/DOK4, IRS6/DOK5. Fosforilarea IRS activează trei căi importante de semnalizare:

A. calea fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K) – protein kinazei B (AKT/PKB) responsabilă pentru majoritatea efectelor metabolice ale insulinei;
B. calea protein-kinazei mitogen activate (MAPK), care reglează expresia unor gene şi cooperează cu PI3K în controlul creşterii şi diferenţierii celulare;
C. calea CAP/Cb1/TC10, unde CAP este o proteină adaptoare, iar Cb1 este o proto-oncogenă.

A. PI3K interacţionează cu resturile de tirozină fosforilate de pe moleculele de IRS, ceea ce determină fosforilarea fosfatidilinozitol-4,5-difosfatului cu obţinerea de fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat (PIP3) (figura 7.5.).

Scanned with OKEN Scanner

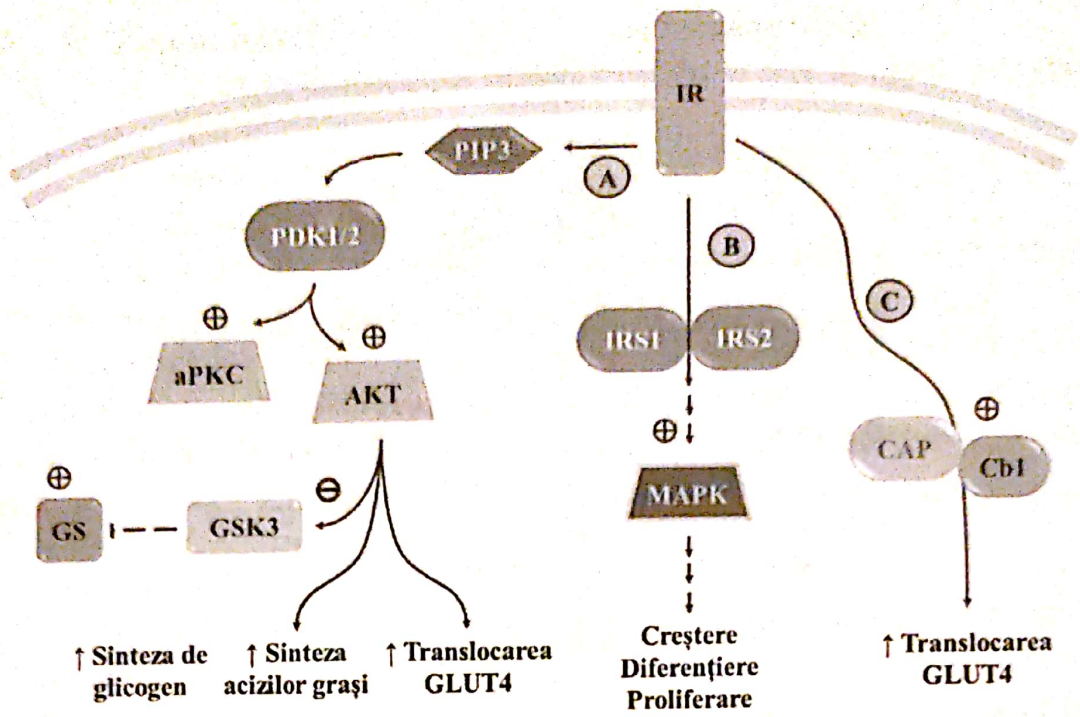


Figura 7.5. Căile de semnalizare activate de insulină la nivel intracelular

Acumularea de PIP3 duce la deschiderea canalelor de potasiu dependente de ATP (K_{ATP})şi la ieşirea ionilor de potasiu din celule, ceea ce determină hiperpolarizare membranară. Există trei mecanisme potenţiale pentru deschiderea canalelor K_{ATP}:

- legarea PIP3 de o subunitatea Kir6.2 a K_{ATP} cu creşterea probabilităţii de a fi deschis canalul şi cu o scădere a inhibiţiei de către ATP;
- PIP3 intră în competiţie cu ATP pentru Kir6.2, scăzând astfel capacitatea ATP-ului de a închide canalul;
- PIP3 favorizează degradarea scheletului de actină.

Fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfatul (PIP3), la rândul său, este mesager secund şi recrutează proteinkinazele 1 şi 2 dependente de fosfoinozitol (PDK 1 şi 2), care fosforilează protein-kinaza B (PKB/AKT) şi protein-kinaza C atipică (aPKC). PKB fosforilează şi deci inactivează glicogen-sintaz-kinaza 3 (GSK3); GSK3 inactivată prin fosforilare, nu poate transforma glicogen sintaza (GS) în forma sa inactivă (prin fosforilare), deci ea rămâne activă. Astfel, sinteza de glicogen din glucoză este accelerată. PKB stimulează expresia genei pentru sinteza acizilor graşi şi favorizează translocarea GLUT4 la nivel membranar, ceea ce permite preluarea intracelulară a glucozei.

Scanned with OKEN Scanner

B. De asemenea, legarea insulinei la nivelul receptorului IR stimulează activitatea tirozin-kinazică; enzima fosforilează substratele IRS1 şi 2, ceea ce va determina activarea kinazei mitogen activate (MAPK), aceasta determinând, la rândul ei proliferarea celulară.

C. Proteina adaptoare notată CAP recrutează proto-oncogena Cb1 la nivelul receptorului insulinic fosforilat şi astfel, favorizează şi pe această cale translocarea GLUT4 la nivel membranar (figura 7.5).

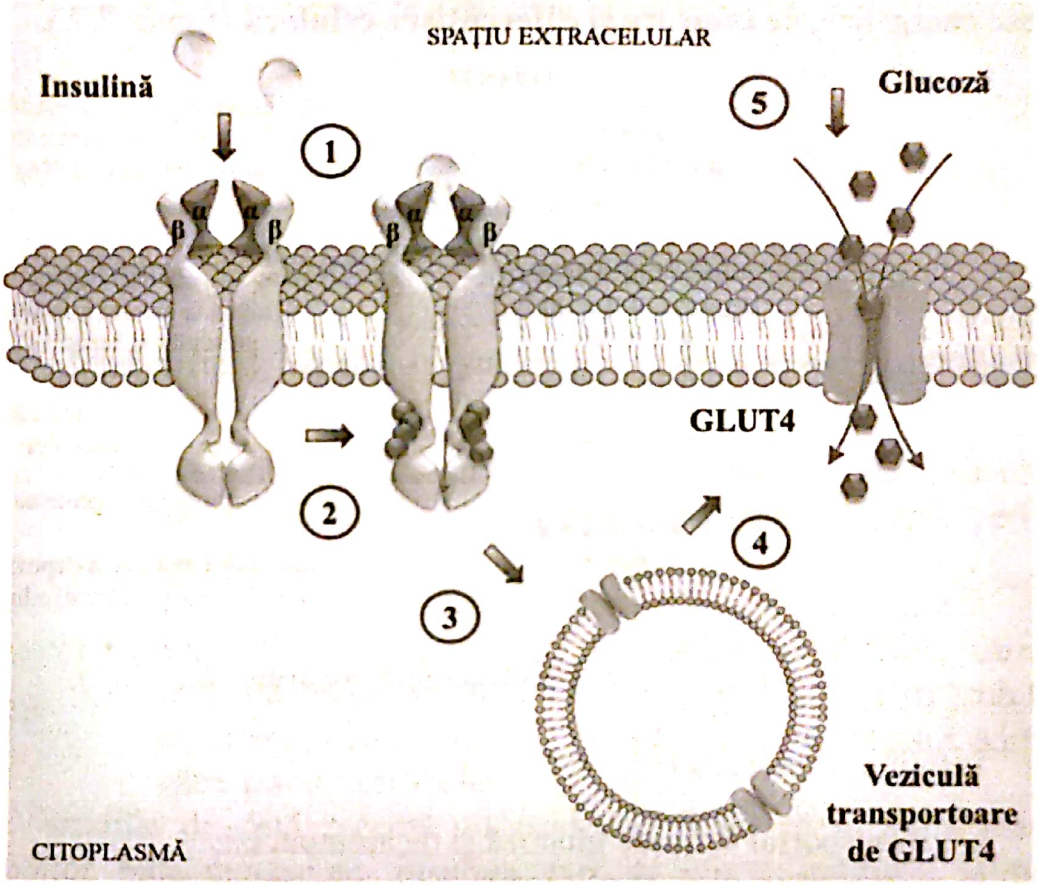


Figura 7.6. Efectul activării receptorului insulinic asupra transportorului de glucoză GLUT 4, în ţesutul muscular şi adipos

Activarea receptorului insulinei prin legarea hormonului determină translocarea transportorului GLUT4 la nivelul membranei celulelor ţintă (din ţesutul muscular şi adipos), ceea ce permite captarea intracelulară a glucozei (figura 7.6.). Ulterior receptorul fosforilează alte proteine citoplasmatice (IRS-*insulin receptor substrates*) şi determină astfel efectele metabolice în celulele ţintă:

- Celulele musculare (mușchi scheletic şi cardiac)
- Celulele adipoase
- Hepatocite.

Scanned with OKEN Scanner

7.2.8. Efectele metabolice ale insulinei

Insulina controlează procesele ce permit trecerea organismului de la starea postprandială la starea de inaniție. În perioada postprandială, **insulina favorizează depozitarea excesului caloric sub formă de glicogen, triacilgliceroli, proteine.**

De asemenea, insulina controlează procesele fundamentale de stocare şi de mobilizare a rezervelor calorice ale organismului,numeroase procese energetice, de **creștere și diferențiere celulară** (figura 7.7.).

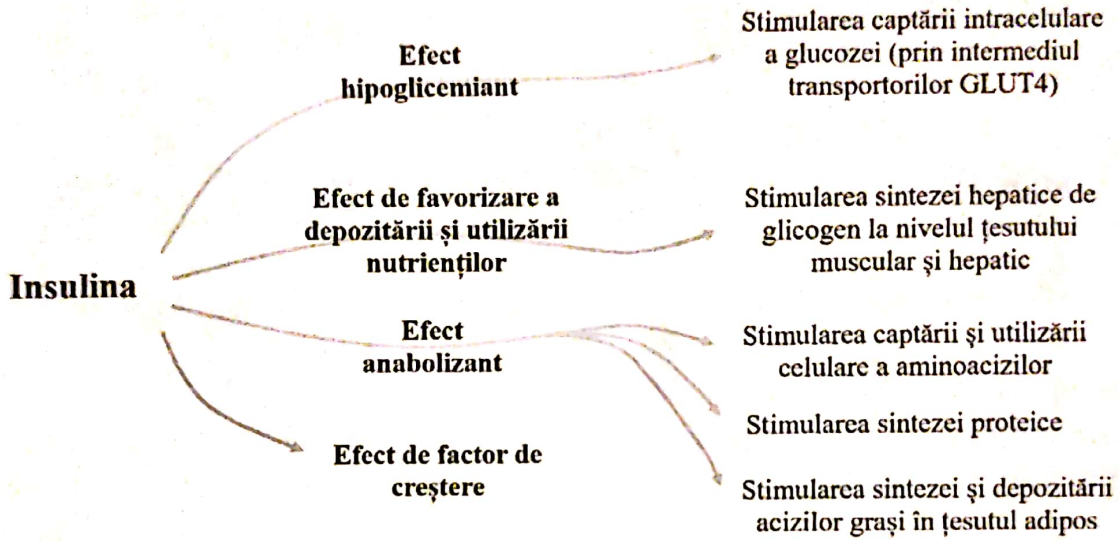


Figura 7.7. Efectele metabolice ale insulinei

Insulina stimulează (+):

- Transportul activ de glucoză şi de aminoacizi;
- Sinteza hepatică de glicogen;
- Transformarea hepatică a glucozei în acizi graşi;
- Sinteza de proteine în ţesutul muscular;
- Stocarea glucozei sub formă de glicogen în muşchi;
- Sinteza şi depozitarea lipidelor (triacilglicerolilor) în ţesutul adipos.

Insulina inhibă (–):

- Utilizarea lipidelor ca sursă de energie (inhibă lipoliza);
- Gluconeogenezaşi glicogenoliza hepatică.

Insulina stimulează conversia glucidelor şi proteinelor alimentare în lipide (triacilgliceroli). Deficitul de insulină (în diabetul zaharat) determină o sinteză diminuată de acizi graşi, astfel că acetil-CoA este transformată în corpi cetonici (figura 7.8.).

Scanned with OKEN Scanner

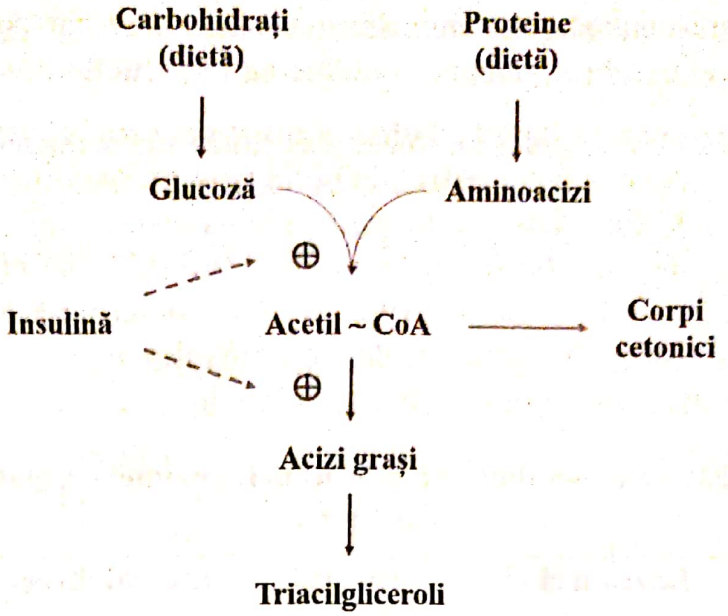


Figura 7.8. Efectul insulinei asupra sintezei de triacilgliceroli

Metabolismul hepatic în starea de saţietate (postprandial) – rolul insulinei:

- Insulina eliberată ca răspuns la nivelurile ridicate de glucoză sangvină stimulează captarea glucozei în ţesuturile periferice (ţesut adipos, muşchi);
- În ficat, glucoza este stocată sub formă de glicogen;
- Excesul de glucoză este oxidat la acetil-CoA, care este utilizată pentru biosinteza acizilor graşi „exportaţi" sub formă de triacilgliceroli (TAG) în VLDL, către ţesutul adipos şi către ţesutul muscular.

Studiile de dată recentă au evidenţiat însă, că în afara efectelor metabolice bine cunoscute, insulina exercită efecte multiple, la nivelul întregului organism:

- Favorizează creşterea celulară şi mitogeneza;
- Influenţează cogniţia şi funcţia reproducătoare;
- Favorizează sinteza de ADN;
- Inhibă autofagia şi apoptoza.

Insulina este implicată în exprimarea neuropeptidelor hipotalamice (similar leptinei) şi în reglarea aportului alimentar. Aceste efecte au fost descoperite relativ recent şi au pus accentul pe creier ca un ţesut ţintă al insulinei în reglarea homeostaziei energetice. Şoarecii cu deficit de receptor central pentru insulină, sunt caracterizaţi prin apariţia obezităţii şi infertilităţii, ceea ce evidenţiază rolul insulinei în reglarea acestor procese

Scanned with OKEN Scanner

prin mecanisme centrale. La mamifere, insulina are un **rol anorexigenic** exercitat la nivel cerebral, ducând la scăderea în greutate.

Este de remarcat faptul că efectul insulinei este diferit la nivel central şi respectiv la nivel periferic; astfel, la nivel central, insulina funcţionează ca un **efector catabolic** (determină reducerea aportului alimentar şi deci a greutăţii corporale), în timp ce la nivel periferic este **efector anabolic** (favorizează depozitarea de energie şi deci determină creşterea masei corporale, mai ales în condiţii de hiperinsulinemie cronică). Efectele metabolice ale insulinei sunt sintetizate în tabelul 7.2.

Tabelul 7.2. Efectele metabolice ale insulinei; enzimele reglate sub acţiunea insulinei

Metabolism	Enzima cheie	Efectul insulinei asupra enzimei	Efectul direct	Efectul global
Glucidic	Translocaza	stimulare	Favorizarea glicolizei	Hipoglicemie
	Glucokinaza	stimulare		
	Fosfofructokinaza	stimulare		
	Piruvat kinaza	stimulare		
	Piruvat carboxilaza	inhibiţie	Reducerea gluconeogenezei	
	PEPCK	inhibiţie		
	Fructozo 1,6 bisfosfataza	inhibiţie		
	Glucozo 6 fosfataza	inhibiţie		
	Glicogen fosfataza	activare	Favorizarea sintezei de glicogen	
	Glicogen fosforilaza	inactivare		
Lipidic	Acetil CoA carboxilaza	stimulare	Favorizarea lipogenezei	Glucoza este utilizată pentru lipogeneză; este redusă cetogeneza
	Glicerol kinaza	stimulare		
	Lipaza hormon sensibilă	inhibiţie	Inhibiţia lipolizei	
	HMG-CoA reductaza	stimulare		
Proteic	Transaminaze	inhibiţie	Inhibiţia catabolismului	Efect anabolic global
	Ornitin transcarbamoilaza	inhibiţie	Favorizarea sintezei proteice	
	ARN polimeraza	stimulare		

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul 7.3. sunt prezentate efectele insulinei și ale hormonilor cu acțiune anti-insulinică la nivel metabolic.

Tabelul 7.3. Efectele metabolice ale insulinei comparativ cu hormonii cu acțiune anti-insulinică

Efecte metabolice	Enzime cheie	Insulina	Glucagon	Gluco-corticoizii	Hormo-nul de creștere
Glicoliza	Gluco-kinaza, fosfokinaza	stimulare	-	-	inhibiție
Gluco-neogeneza	PEPCK, glucozo-6-fosfataza	inhibiție	stimulare	stimulare	stimulare
Sinteza de glicogen	Glicogen sintetaza	stimulare	inhibiție	-	-
Glicogenoliza	Fosforilaza	inhibiție	stimulare		
Lipoliza	Lipaza hormon sensibilă	inhibiție	stimulare	stimulare	stimulare
Sinteza corpilor cetonici	Carnitin acil transferaza	inhibiție	stimulare	-	stimulare
Catabolismul proteic	transaminazele	inhibiție	-	stimulare	
Nivelul glicemiei		**Scade**	**Crește**	**Crește**	**Crește**

7.2.9. Homeostazia glucidică. Nivelul de glucoză sangvină (glicemia)

Glicemia se determină la câteva ore postprandial sau *à jeun*:

- Niveluri crescute (≥ 126 mg/dL -**hiperglicemie**) indică prezența diabetului zaharat;
- Niveluri scăzute (≤ 50 mg/dL -**hipoglicemie**) – simptome de afectare a funcțiilor neurologice;
- Postprandial, nivelurile de glucoză sunt în mod normal≤ 145 mg/dL.

7.3. Diabetul zaharat

Principalele repere cronologice referitoare la diabetul zaharat sunt prezentate în figura 7.9.

Scanned with OKEN Scanner

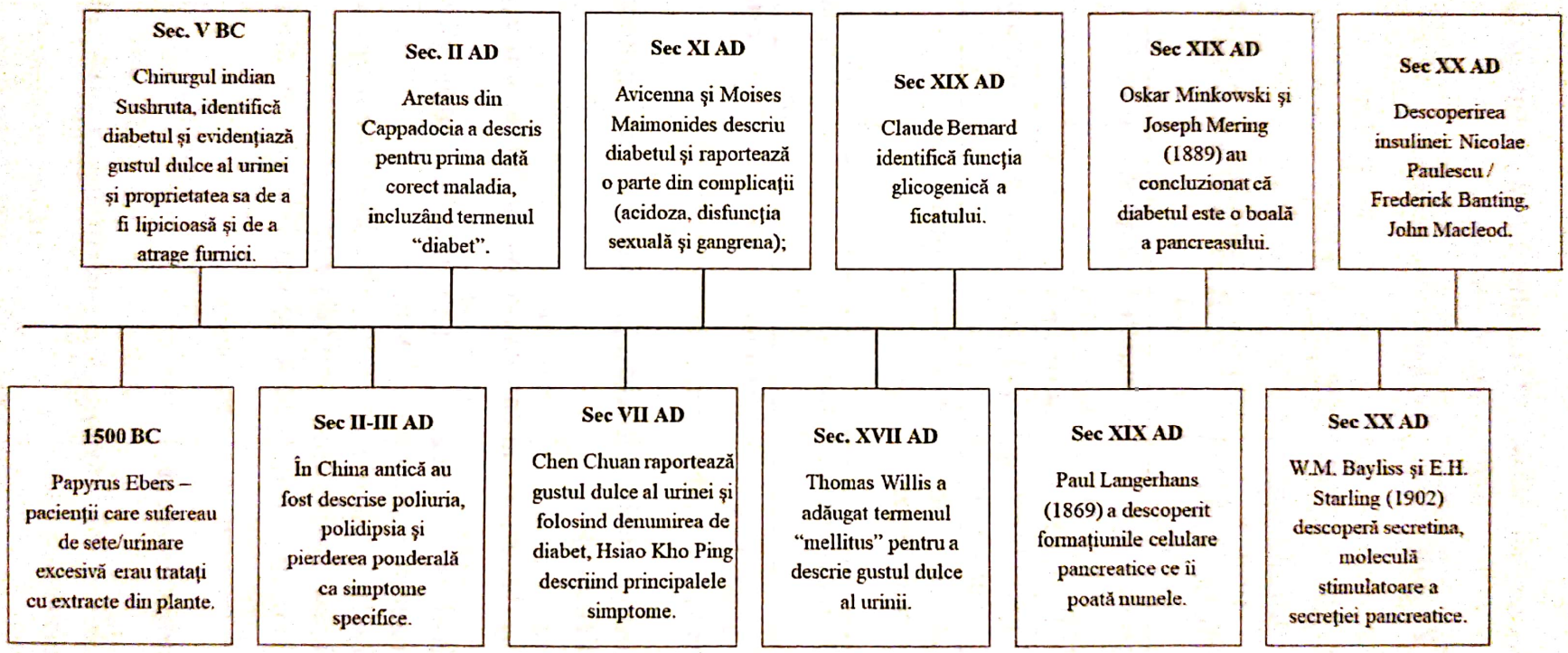


Figura 7.9. Evoluția istorică a informațiilor referitoare la diabetul zaharat

Scanned with OKEN Scanner

Conform **Organizației Mondiale a Sănătății**, diabetul zaharat (DZ) este o maladie metabolică ce se caracterizează prin creșterea nivelului glucozei în sânge, ceea ce determină, în timp, leziuni grave la nivel cardiac, vascular, ocular, renal și neuronal.

Conform ***American Diabetes Association***, diabetul este o maladie cronică extrem de gravă care apare când pancreasul nu mai produce suficientă insulină (responsabilă de reglarea glicemiei) sau când organismul nu mai poate utiliza eficient insulina pe care o produce.

Conform organismelor internaționale, există mai multe variante de tulburări ale metabolismului glucidic definite ca prediabet/diabet:

1) **Diabetul de tip 1 (DZ1)** – cunoscut și sub numele de diabet insulino-dependent sau diabet juvenil, fiind caracterizat prin incapacitatea pancreasului de a produce insulină;

2) **Diabetul de tip 2 (DZ2)** – întâlnit cel mai des la adulți, apare când se instalează rezistența la acțiunea insulinei sau când pancreasul nu produce suficientă insulină;

3) **IFG (*Impaired fasting glycaemia*) și IGT (*Impaired glucose tolerance*)** reprezintă stări patologice premergătoare DZ, stări de tranziție între glicemia normală și DZ (mai ales de tip 2). Pacienții cu IFG și IGT sunt caracterizați de risc crescut de accidente vasculare cerebrale și stop cardiac;

4) **Diabetul gestațional**poate să apară în perioada sarcinii, de obicei în săptămâna 24. Diagnosticul de diabet gestațional nu indică pre-existența DZ înainte de sarcină sau persistența DZ după naștere.

Statisticile realizate de organizațiile internaționale de profil referitor la incidența diabetului zaharat (DZ) la nivel populațional sunt îngrijorătoare:

- Prevalența DZ s-a dublat din 1980 în 2014 (de la 4,7% la 8,5%) probabil din cauza creșterii factorii de risc asociați (ex – obezitatea).

- În 2012 s-au înregistrat 1,5 mil decese cauzate de DZ; suplimentar încă 2,2 mil decese determinate de complicații ale hiperglicemiei în cazuri care nu au fost diagnosticate cu DZ, 43% dintre acestea survenind înainte de 70 ani.

Scanned with OKEN Scanner

- Se estimează că, dacă în 2015, 415 milioane de oameni aveau DZ, în 2040 se va ajunge la 642 milioane. La nivel european, se va înregistra o creştere de la 59,8 milioane (2015) la 71,1 milioane (2040).
- Dacă în 2015 unul din 11 adulţi avea DZ, în 2040 unul din 10 adulţi va avea DZ, determinând o creştere cu 12% a cheltuielilor din sănătate pentru această afecţiune.

7.3.1. Factorii de risc asociaţi cu diabetul zaharat

În cazul diabetului zaharat de tip 1 (DZ1) nu se cunosc exact cauzele; se consideră că DZ 1 rezultă ca urmare a asocierii între factorii genetici şi cei de mediu. Majoritatea cazurilor sunt înregistrate la copii şi adolescenţi.

Pentru diabet zaharat tip 2 (DZ2), riscul este determinat de asocierea factorilor genetici şi de mediu. Proveniența etnică, istoricul familial de DZ, diabetul gestațional, înaintarea în vârstă, creşterea ponderală, dezechilibrele alimentare, inactivitatea fizică, fumatul contribuie la creşterea majoră a riscului de dezvoltarea a DZ.

Se estimează că obezitatea şi lipsa activităţii fizice contribuie la declanşarea unui număr foarte mare de cazuri la nivel mondial, creşterea circumferinţei taliei şi a indicelui de masă corporală (IMC) fiind asociate cu creşterea riscului de DZ2. Mai mult, unele practici alimentare – consumul crescut de acizi graşi saturaţi, de grăsimi, consumul redus de fibre, consumul de băuturi cu zahăr, mai ales la copii, contribuie semnificativ la creşterea riscul de obezitate şi de DZ.

Diabetul este un sindrom caracterizat prin tulburărimetabolice complexe asociate cu hiperglicemia. Acest ansamblu de tulburări poate fi provocat:

- de leziuni la nivelul celulelor beta-pancreatice care induc sinteza insuficientă a insulinei;
- de modificări structurale ale receptorilor insulinici care induc instalarea rezistenţei la acţiunea insulinei.

Conceptul de rezistenţă la insulină (IR) a fost definit de Prof. Wilhelm Falta (Falta W, Boller R, 1931, "*Insularer und insulinresistenter Diabetes*". *Klin Wochenschr* 10: 438–443) şi apoi confirmat de Sir Harold

Scanned with OKEN Scanner

Percival Himsworth de la *University College Hospital Medical Centre,* Londra în 1936(Himsworth HP "*Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types*". *Lancet*1: 127–130).

Rezistența la insulină reprezintă o scădere a „sensibilității" celulelor țintă la insulină sau o capacitate diminuată a țesuturilor de a „răspunde" la insulină, ceea ce determină direct o descreștere a pătrunderii glucozei în celule. Rezistența la insulină reduce, deci, captarea glucozei și a lipidelor circulante şi stocarea lor sub formă de glicogen și triacilgliceroli.

Rezistența la insulină determină efecte directe la nivelul țesuturilor țintă ale hormonului hipoglicemiant:

- la nivelul hepatocitelor se înregistrează perturbarea sintezei de glicogen şi a mecanismelor de modulare a sintezei endogene de glucoză;
- la nivelul adipocitelor are loc intensificarea procesului de hidroliză a trigliceridelor depozitate cu creşterea concentrației acizilor graşi în plasmă;
- la nivelul celulelor musculare se înregistrează reducerea captării glucozei şi a depozitelor de glicogen.

La mamifere, în cursul inanițiiei, triacilglicerolii (TG) suferă un proces ciclic de scindare şi resinteză (lipoliză și lipogeneză), cu menținerea unui echilibru între aceste 2 procese. Aproximativ 75% din totalul de acizi graşi (AG) eliberați prin lipoliză sunt reesterificați cu formarea de TG, deci nu sunt utilizați pentru obținerea de energie.

Nivelul sangvin de AG reflectă echilibrul între biosinteza și degradarea TG la nivelul țesutului adipos și hepatic (figura 7.10.). Insulina reglează metabolismul hepatic al glucozei, atât printr-un mecanism direct cât şi prin unul indirect. Mecanismul direct este mediat prin activarea receptorilor hepatici ai insulinei, ceea ce determină reducerea sintezei hepatice de glucoză şi activarea sintezei de glicogen. De asemenea, insulina inhibă metabolismul hepatic, printr-un mecanism indirect, mediat de acțiunea insulinei la nivelul țesutului adipos; insulina inhibă lipoliza și suprimă astfel eliberarea de acizi graşi și glicerol.

Se reduce afluxul de acizi graşi la nivel hepatic, cu diminuarea producerii de acetil-coenzimă A, care la rândul său, reduce activitatea piruvat-carboxilazei (PC), reducând de asemenea, activitatea fosfoenolpiruvat-carboxikinazei (PEPCK) implicată direct în conversia glicerolului în glucoză (figura 7.10.).

Scanned with OKEN Scanner

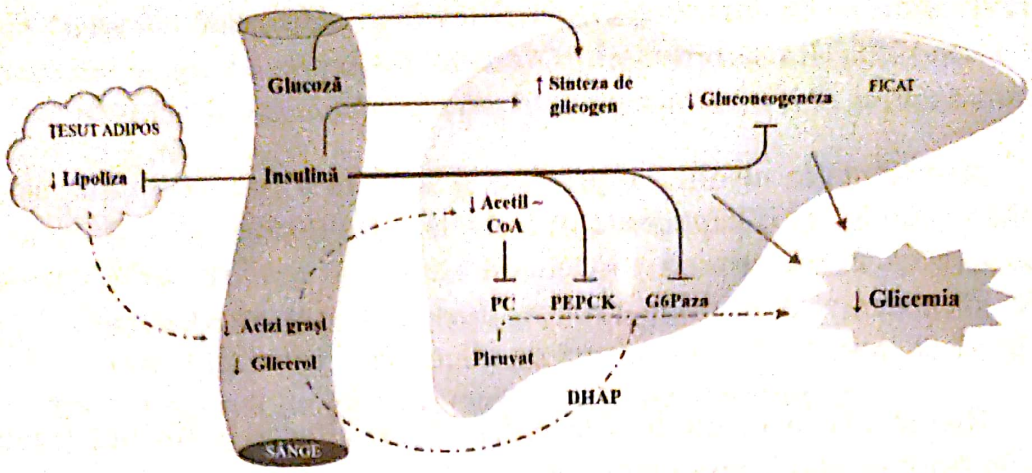


Figura 7.10. Corelația între efectul insulinei și metabolismul acizilor grași în condiții fiziologice (piruvat-carboxilaza – PC, fosfoenolpiruvat- carboxikinaza – PEPCK, glucozo-6-fosfataza – G6Paza, dihidroxiacetonfosfat - DHAP)

În DZ2, perturbarea căilor de semnalizare ale insulinei, determină reducerea activării hepatice a sintezei de glicogen (activată de hiperglicemia postprandială). Rezistența la insulină determină la nivel de țesut adipos creșterea ratei de hidroliză a trigliceridelor.

Hidroliza excesivă a triacilglicerolilor, determină creșterea concentrației sangvine de acizi grași liberi precum și creșterea nivelului de acizi grași și glicerol ce ajung la nivel hepatic. Acizii grași, ca și glicerolul în exces la nivel hepatic, determină creșterea conținutului de acetil~CoA, activarea allosterică a piruvat-carboxilazei cu stimularea gluconeogenezei. Prin acest mecanism, accelerarea lipolizei și deci **creșterea concentrației plasmatice de acizi grași liberi** (de exemplu în cazul sindromului metabolic) **contribuie la creșterea glicemiei și accelerarea fenomenelor asociate cu rezistența la insulină** (figura 7.11.).

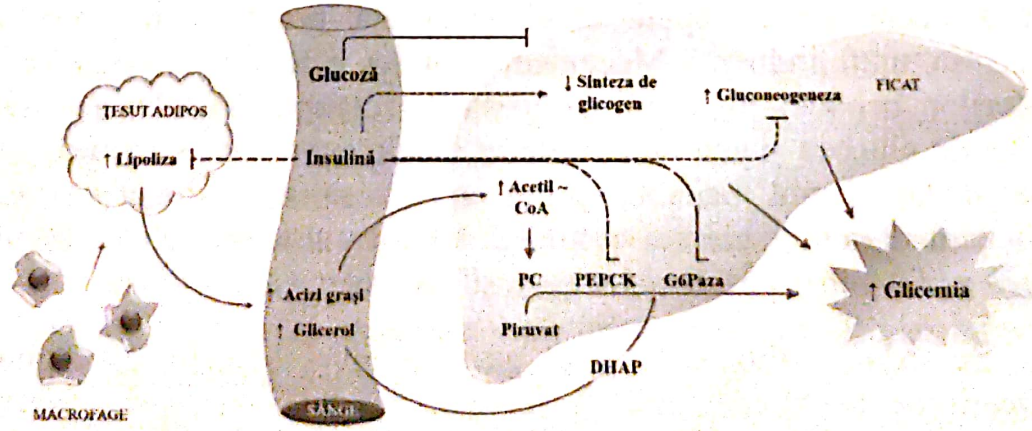


Figura 7.11. Efectul insulinei asupra nivelului de acizi grași în sânge în DZ2 (piruvat-carboxilaza – PC, fosfoenolpiruvat-carboxikinaza – PEPCK, glucozo-6-fosfataza – G6Paza, dihidroxiacetonfosfat - DHAP)

Scanned with OKEN Scanner

În DZ2, nivelurile mari de AG liberi în sânge interferă, de asemenea, cu utilizarea glucozei la nivel muscular şi promovează rezistenţa la insulină.

Tiazolidindionele, molecule farmacologic active utilizate în terapia diabetului zaharat, reduc nivelurile de AG în sânge şi măresc astfel sensibilitatea la insulină. Aceste medicamente activează un receptor nuclear – receptorul γ activatde proliferare a peroxizomilor (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPARγ), care induce sinteza enzimei fosfoenolpiruvat carboxikinaza(PEPCK) în ţesutul adipos (favorizează resinteza TAG). Activarea acestei căi metabolice determină o creştere a gliceroneogenezei şi implicit o creştere a resintezei de TG în ţesutul adipos, reducând nivelurile de acizi graşi în sânge (figura 7.11).

Hiperinsulinismul

Hiperinsulinismul este asociat cu unele tumori benigne sau maligne (insulinoame) şi determină creşterea secreţiei de insulină, ceea ce duce la hipoglicemiepână laşoc hipoglicemic.

7.4. Glucagonul

Efectul glucagonului a fost descris prima dată în 1922 de Kimball şi Murin, care au descoperit existenţa unui factor hiperglicemic în extractul de pancreas, şi au denumit acest extract "*the glucose agonist*", adică glucagon. În 1950 molecula a fost purificată şi cristalizată de Eli Lilly Co, iar secvenţa de aminoacizi din structură a fost elucidată. Glucagonul era folosit la acel moment pentru tratarea hipoglicemiei severe induse de insulină. Ulterior s-a observat că pacienţii diabetici sunt caracterizaţi de niveluri crescute ale glucagonului ceea ce condus la concluzia că hipoinsulinemia şi hiperglucagonemia sunt elementele centrale în patologia DZ.

În prezent este bine cunoscut faptul că glucagonul nu numai că stimulează producţia hepatică de glucoză, dar afectează homeostazia energetică, stimulează catabolismul lipidelor şi proteinelor, reduce apetitul şi aportul alimentar şi favorizează consumul energetic.

Glucagonul este un polipeptid cu 29 aminoacizi (figura 7.12.), fără cisteină sau punţi disulfurice în structură, sintetizat de celulele α-pancreatice şi circulă pe cale portală la nivelul ţesuturilor ţintă, cel mai important fiind ficatul.

Este sintetizat dintr-un precursor numit pre-pro-glucagon, la nivelul aparatului Golgi, şi după îndeplinirea acţiunii, se degradează rapid la nivel hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

His – Ser – Gln – Gly – Thr – Phe – Thr – Ser – Asp – Tyr – Ser – Lys – Tyr – Leu – Asp – Ser – Arg – Arg – Ala – Gln – Asp – Phe – Val – Gln – Trp – Leu – Met – Asn – Thr

Figura 7.12. Structura primară a glucagonului

Din pre-pro-glucagon, în celulele alfa-pancreatice se obține glucagonul sub acțiunea prohormon convertazei 2. Din același precursor, prin proteoliză limitată, în funcție de echipamentul enzimatic cu specificitate tisulară, în alte țesuturi (celulele enteroendocrine L, hipotalamusul) se generează alte biomolecule active cum ar fi:*glucagon-like peptide* 1 (GLP-1), *glucagon-like peptide* 2 (GLP-2), oxintomodulina, glicentina.

7.4.1. Factorii metabolici care influențează secreția de glucagon

Există numeroși factori metabolici și endocrini care influențează secreția de glucagon (tabelul 7.4.)

Tabelul 7.4. Factorii care influențează secreția de glucagon

Factorii care stimulează secreția de glucagon	Factorii care inhibă secreția de glucagon
• Hipoglicemia • Adrenalina (efect mediat de receptorii β2, α2, α1) • Creșterea concentrației de aminoacizi din sânge (arginina, alanină) • Acetilcolina • Colecistokinina • GIP (*Gastric inhibitory polypeptide*)	• Creșterea concentrației de acizi grași și cetoacizi din sânge • Insulina • Somatostatina • GLP 1 (*Glucagon-like peptide*-1) • Stimularea vagală • Ionii de Zn

7.4.2. Mecanismul de acțiune și efectele metabolice

Glucagonul acționează la nivelul organelor țintă (ficat și țesut adipos), având acțiune **fiziologică antagonică insulinei** (figura 7.13.).

În condiții fiziologice, hiperglicemia postprandială este prevenită nu numai prin stimularea eliberării de insulină, dar și prin inhibarea eliberării de glucagon.

La pacienții cu DZ2, caracterizați de hiperglicemie postprandială, se suprapun două tipuri de evenimente: insuficienta secreție de insulină și incapacitatea de a se inhiba eliberarea de glucagon.

Scanned with OKEN Scanner

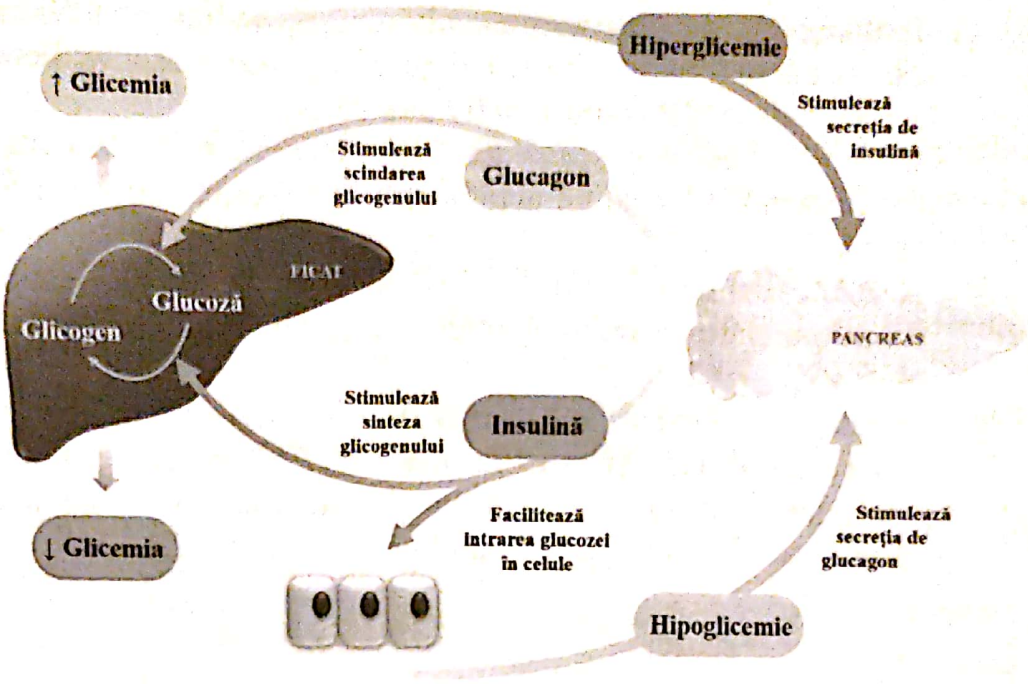


Figura 7.13. Echilibrul dinamic dintre glucagon şi insulină în reglarea glicemiei

Efecte biologice ale glucagonului:

- Acţionează asupra metabolismului glucidic (efect hiperglicemiant):
  - Stimulează scindarea glicogenului hepatic (nu şi a celui muscular!),
  - Stimulează activitatea fosforilazei,
  - Stimulează gluconeogeneza;
- Acţionează asupra metabolismului lipidic (activează lipaza din ţesutul adipos, cu creşterea concentraţiei de acizi graşi şi de corpi cetonici în sânge);
- Acţionează asupra metabolismului proteic (acţiune catabolizantă, determină creşterea excreţiei de uree şi creatinină).

Efectul glucagonului este mediat prin legarea de un receptor membranar (CGRP), exprimat predominant în ficat, dar şi în ţesutul adipos şi determină activarea unor proteine Gs, stimulează astfel adenilat ciclaza, creşte AMPc, şi sunt induse procese intracelulare de fosforilare proteică mediate de PKA.

Glucagonul şi adrenalina acţionează similar asupra moleculelor de glicogen de la nivel hepatic şi respectiv de la nivel muscular şi contribuie astfel la eliberarea resturilor de glucoză la nivel sangvin; acestea vor determina, în cazul glucagonului **efectul hiperglicemiant**, iar în cazul adrenalinei, efectul energogen. Mecanismul de acţiune „în cascadă" al glucagonului (în celula hepatică) şi adrenalinei (în celula musculară) presupune mai multe etape:

Scanned with OKEN Scanner

- Prin legarea de receptori membranari specifici, atât glucagonul cât şi adrenalina, activează o proteină $G_s\alpha$, care va determina creştereade AMP ciclic şi activarea PKA;
- PKA va iniţia o cascadă de fosforilări: se activează mai întâi fosforilaza b kinaza, ce acţionează apoi asupra glicogen fosforilazei;
- Aceste evenimente se desfăşoară în cascadă amplificând semnalul iniţial şi au ca rezultat scindarea glicogenului cu formarea de glucoză;
- În muşchi, glucoza, sub formă de glucozo-1-fosfat, va intra pe calea glicolitică şi va furniza ATP-ul necesar contracţiei musculare, iar în hepatocit va fi eliberată în sânge pentru a „contracara" nivelul scăzut al glicemiei (figura 7.14.).

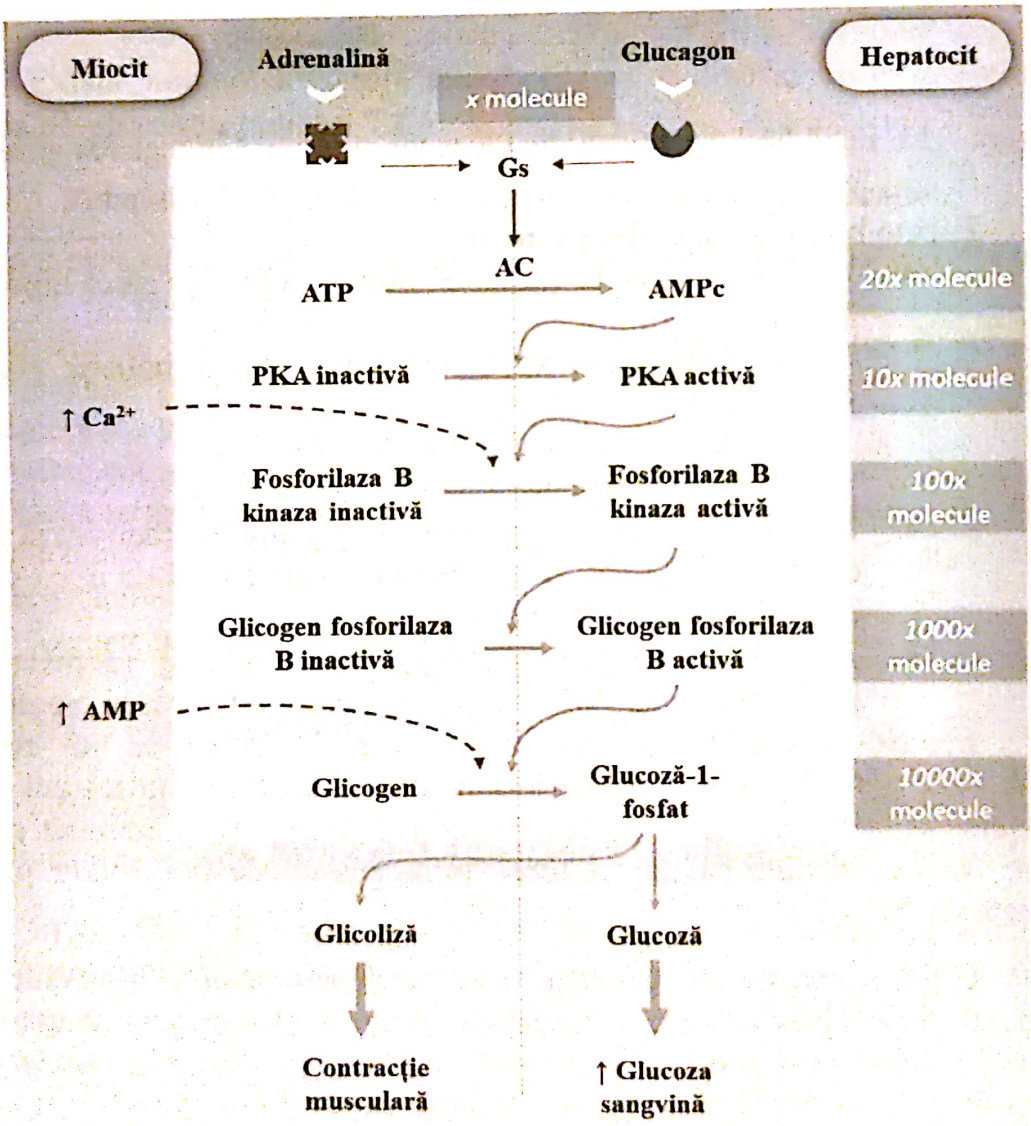


Figura 7.14. Efectul glucagonului şi adrenalinei asupra eliberării de glucoză din molecula de glicogen, în ţesutul muscular şi hepatic (AC- adenilat ciclaza; PKA – protein kinaza A)

Scanned with OKEN Scanner

Glucagonul **stimulează mobilizarea triacilglicerolilor în țesutul adipos** (lipoliza).

Nivelurile scăzute de glucoză în sânge induc eliberarea de glucagon, hormonul se leagă de receptorul specific, situat pe membrana adipocitului și stimulează adenilat ciclaza (prin intermediul unei proteine G), cu formarea AMPc. Acesta va activa protein kinaza A (PKA), care va fosforila „lipaza hormon sensiblă"(HSL – *Hormone-sensitive lipase*) și moleculele de perilipină (proteină situată pe suprafața picăturilor lipidice). Fosforilarea perilipinei permite accesul HSL la suprafața acestor picături lipidice unde hidrolizează triacilglicerolii la acizi grași liberi.

Acizii grași liberi părăsesc adipocitul, intră în circulația sangvină, fiind transportați dealbumina serică și eliberați la nivelul miocitului, unde pătrund prin intermediul unui transportor specific. În miocit, sunt oxidați la CO_2, iar energia este conservată în ATP, utilizată în contracția musculară și în alte căi metabolice miocitare (figura 7.15.).

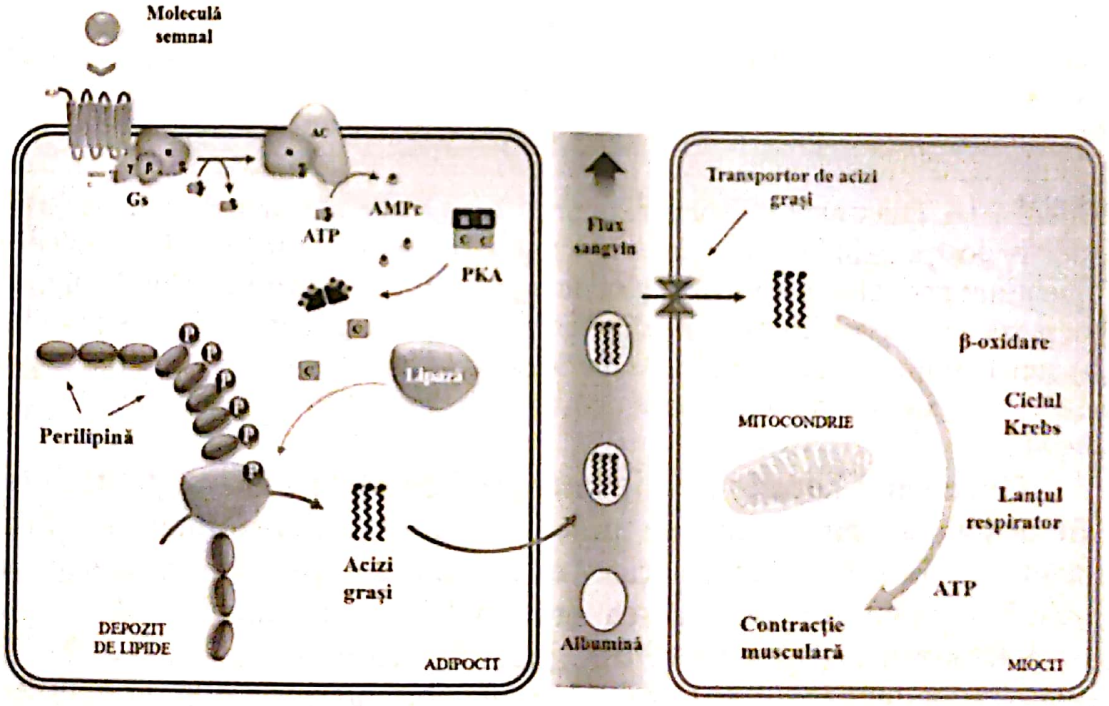


Figura 7.15. Efectul glucagonului asupra țesutului adipos, în inaniție

Alte **efecte ale glucagonului**, în afară de **creșterea glicemiei** și **lipoliză** sunt:

- Reducerea sațietății și deci inhibiția aportului alimentar;
- Stimularea consumului energetic în starea de repaus (stimularea ratei metabolice);
- Stimularea ritmului cardiac și a contractilității miocardice.

Scanned with OKEN Scanner

7.4.3. Metabolismul hepatic în inaniție: rolul glucagonului

La câteva ore postprandial, glucagonul acționează la nivel hepatic și la nivel adipocitar pentru eliberarea rezervelor de energie conținute în glicogen și triacilgliceroli (TAG).

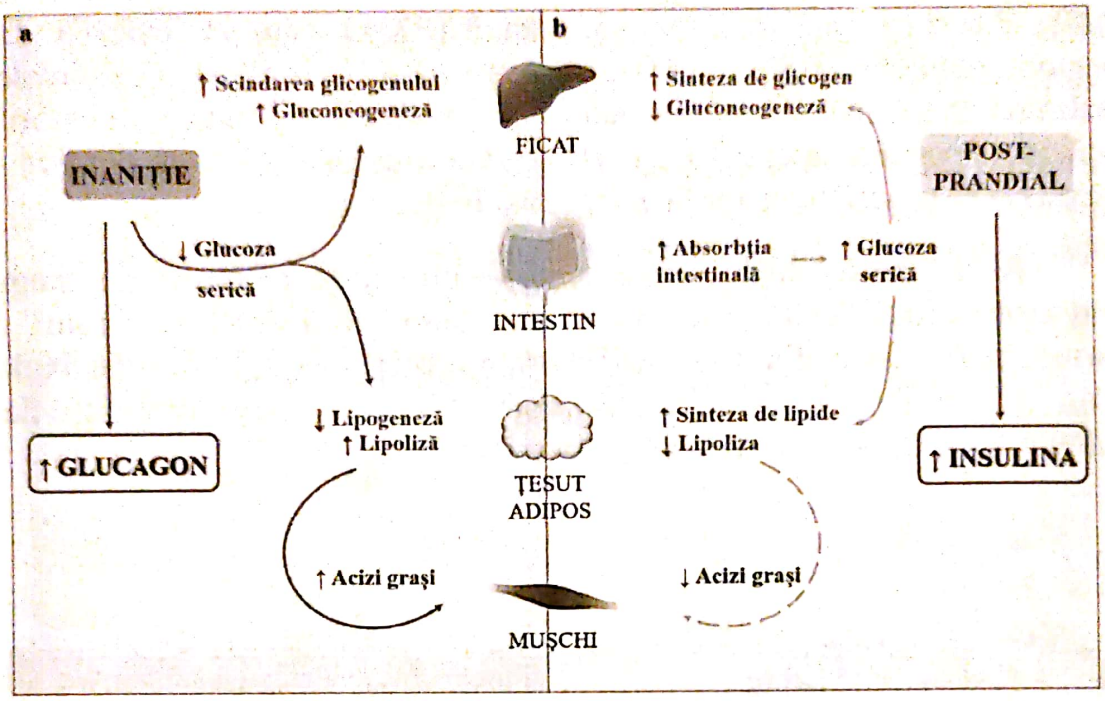


Figura 7.16. Dinamica utilizării resurselor energetice în starea de inaniție (a) și respectiv postprandial (b) În starea de inaniție (a), nivelul sanguin al glucozei este menținut prin glicogenoliză și gluconeogeneză; de asemenea, țesutul adipos eliberează acizi grași liberi ca sursă alternativă de energie. În starea postprandială (b) concentrația sangvină a glucozei este mare; nivelul glicemiei este redus prin oxidare tisulară, sinteză de glicogen și respectiv lipogeneză

Glicogenul hepatic devine principala sursă de glucoză pentru creier, el fiind scindat sub formă de glucozo 1-fosfat, transformat în glucozo 6-fosfat și apoi în glucoză care este eliberată în circulația sangvină. Piruvatul rezultat din degradarea proteinelor (aminoacizilor) de la nivel hepatic și muscular, precum și din glicerolul care ajunge la ficat în urma scindării triacilglicerolilor (TAG) din țesutul adipos, sunt convertiți în glucoză prin gluconeogeneză.

Ficatul utilizează ca principală sursă de energie acizii grași „importați" de la țesutul adipos, iar excesul de acetil~CoA este transformat în corpi cetonici și „exportați" la alte țesuturi: mușchi și creier, pentru producerea de energie. (figura 7.16.)

Creierul este dependent de utilizarea corpilor cetonici în cazul în care glucoza devine insuficientă!

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8

HORMONII ȚESUTULUI ADIPOS

8.1. Țesutul adipos – structura și funcțiile

În ultimul deceniu, țesutul adipos a fost definit ca organ endocrin dinamic din punct de vedere metabolic și ca o sursă importantă de hormoni, citokine, chemokine, factori de creștere și proteine complementare. Aceste substanțe joacă un rol central în homeostazia întregului organism prin modularea unor procese biologice și fiziologice variate (Figura 8.1.).

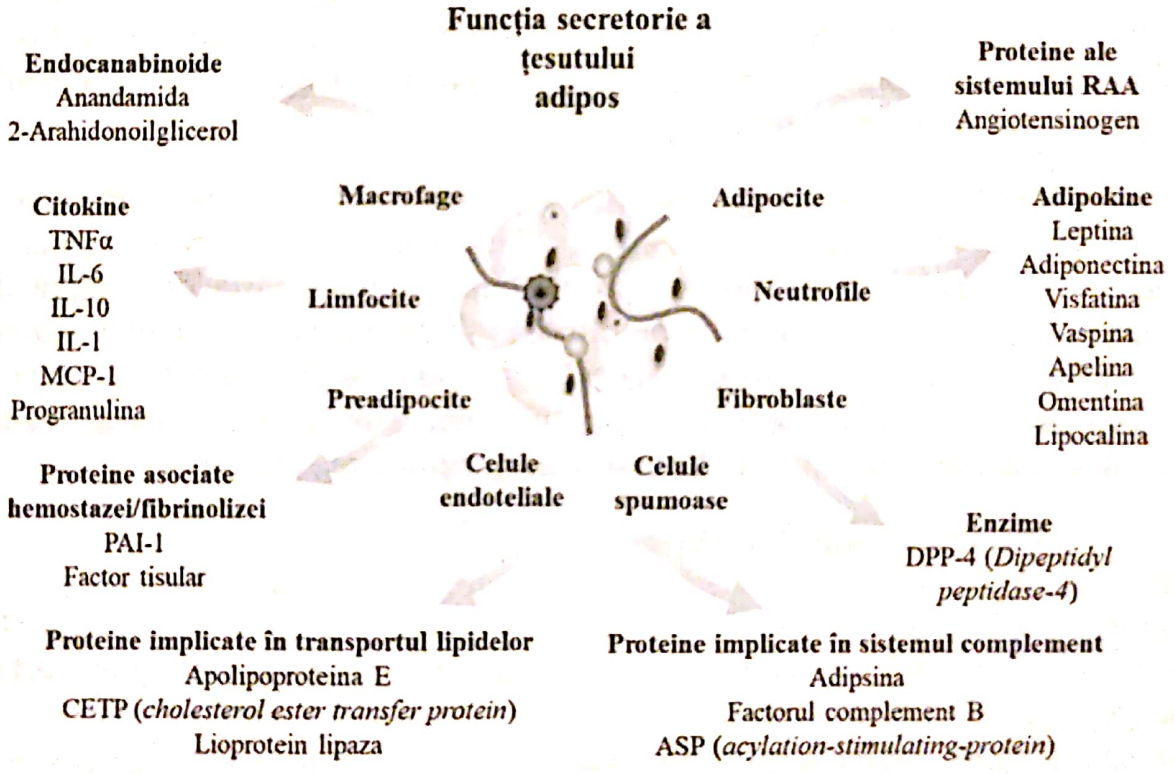


Figura 8.1. Rolul secretor endocrin al țesutului adipos
(sistemul RAA – sistemul renină- angiotensină-aldosteron)

Astfel, biomoleculele sintetizate la nivelul țesutului adipos au control asupra aportului alimentar, balanței energetice, acțiunii insulinei, metabolismului lipidic și glucidic, angiogenezei și remodelării vasculare,

Scanned with OKEN Scanner

tensiunii arteriale şi coagulării. Ţesutul adipos este un ţesut conjunctiv lax alcătuit preponderent din celule numite **adipocite**; în afară de adipocite în ţesutul adipos se regăsesc în diferite proporţii fibroblaste, macrofage, limfocite, neutrofile, etc. Dispoziţia ţesutului adipos diferă foarte mult în funcţie de specie, sex, vârstă, status nutriţional, factori de mediu. Totuşi se poate diferenţia ţesutul adipos de la nivel subcutanat de ţesutul adipos dispus la nivelul organelor interne (grăsime viscerală).

Din punct de vedere funcţional, există două tipuri de ţesut adipos la mamifere: **ţesut adipos alb (WAT – *white adipose tissue*) şi ţesut adipos brun (BAT – *brown adipose tissue*)**.

Ţesutul adipos alb (WAT, *white adipose tissue)* reprezintă majoritatea ţesutului adipos, mai exact până la 20% din greutatea corporală totală la bărbaţi şi până la 25% din greutatea corporală totală la femei. Acesta este distribuit preferenţial perivisceral şi subcutanat şi este alcătuit din adipocite, mastocite, fibre reticulare de susţinere, vase sangvine şi fibre nervoase. Observate la microscopul electronic adipocitele albe sunt celule sferice cu un diametru minim de 30-40µm şi maxim de 150-160µm. Majoritatea citoplasmei este ocupată de picături trigliceridice înglobate într-o vacuolă mare şi unică.

Ţesutul adipos brun (BAT, *brown adipose tissue)* are o prevalenţa mai redusă la nivelul organismului. Este prezent la sugari în regiunea gâtului, toracelui şi în spaţiul retroperitoneal. Deşi poartă denumirea de adipocite, celulele adipoase brune diferă mult din punct de vedere anatomic şi fiziologic de celulele adipoase albe. Au în comun faptul că ambele acumulează lipide la nivel citoplasmatic, dar sunt caracterizate printr-un număr mare de mitocondrii, de unde vine şi denumirea ţesutului.

Funcţiile ţesutului adipos

- depozit al rezervelor energetice;
- rol protector, atenuează şocurile pe care le-ar putea suferi organele interne;
- rol de suport structural;
- funcţie termoreglatoare – previne pierderile de căldură, favorizează adaptarea la temperaturi extreme;
- rol secretor – la nivelul adipocitelor se secretă **adipokinele**, hormoni ai ţesutului adipos cu numeroase funcţii în reglarea metabolică.

Scanned with OKEN Scanner

8.2. Implicații fizio-patologice ale hormonilor adipocitari

Cercetările efectuate în ultimii ani referitor la fizio-patologia țesutului adipos au evidențiat ambivalența funcțională a acestuia. Odată cu creşterea depozitelor adipocitare, datorate creşterii aportului energetic şi stocării excesului acestuia, are loc hipertrofierea țesutului adipos. Astfel, se modifică funcția sa secretorie, cu sinteza şi eliberarea unor molecule proinflamatorii şi reducerea sintezei moleculelor ce au rol protector (Figura 8.2.).

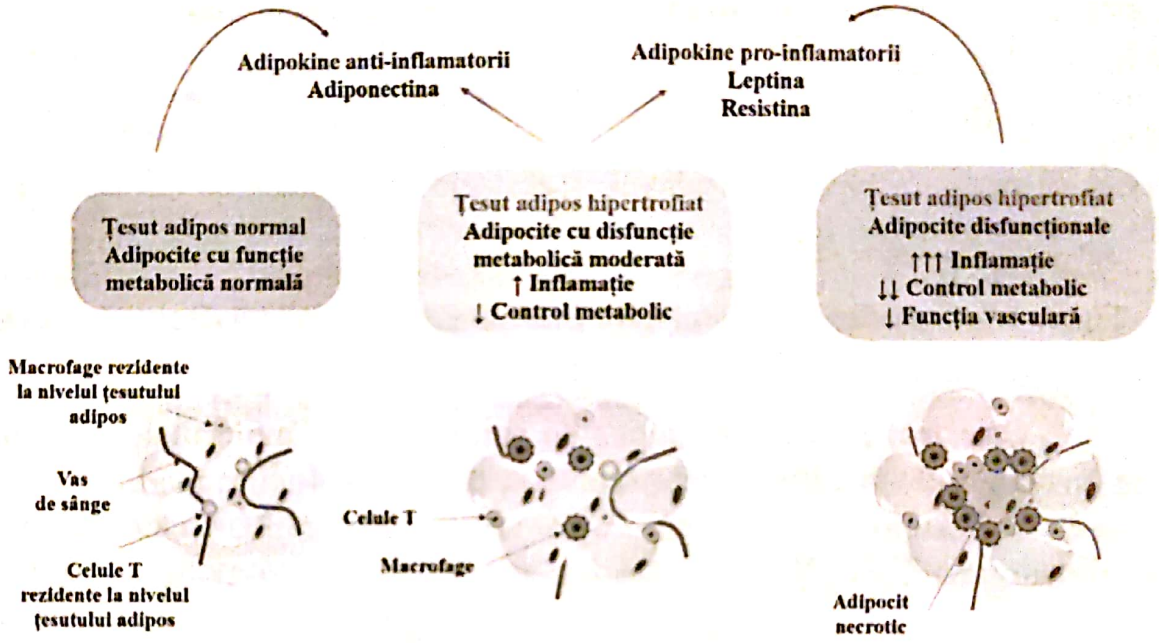


Figura 8.2. Modificarea progresivă a fenotipului țesutului adipos – evoluția disfuncției adipocitare asociată cu accentuarea hipertrofiei/inflamației în cursul progresiei obezității

Astfel, în condiții normale (la normopoderali) moleculele secretate de țesutul adipos au rol protector funcțional, favorizează balanța energetică, metabolismul glucidic şi lipidic şi homeostazia vasculară, stimulează răspunsul imunitar. În condiții patologice, proliferarea țesutului adipos determină infiltrarea cu macrofage activate la nivel adipocitar, creşterea sintezei de adipokine proinflamatorii şi eliberarea de specii reactive de oxigen ce favorizează disfuncția vasculară şi creşterea riscului cardiovascular asociat obezității (Figura 8.3.).

Scanned with OKEN Scanner

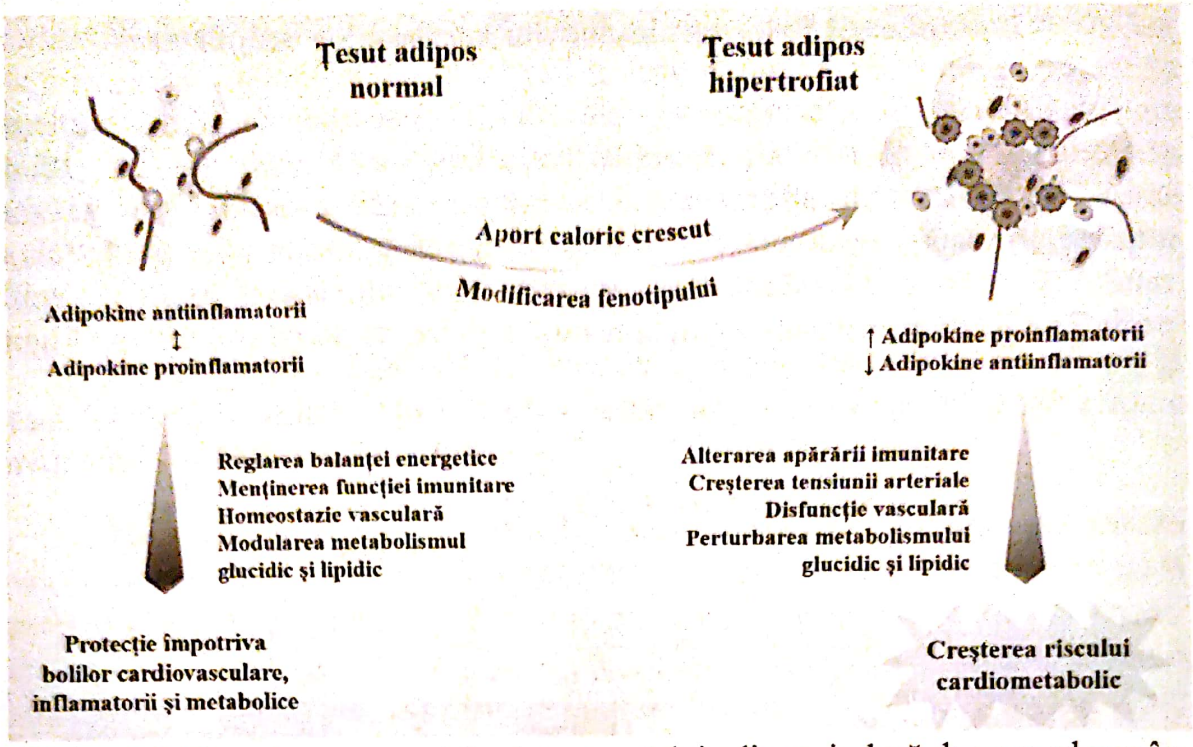


Figura 8.3. Transformarea patologică a țesutului adipos, indusă de acumularea în exces de triacilgliceroli în cazul obezității

Cele mai importante implicații patologice ale moleculelor secretate la nivelul țesutului adipos sunt prezentate în figura 8.4.

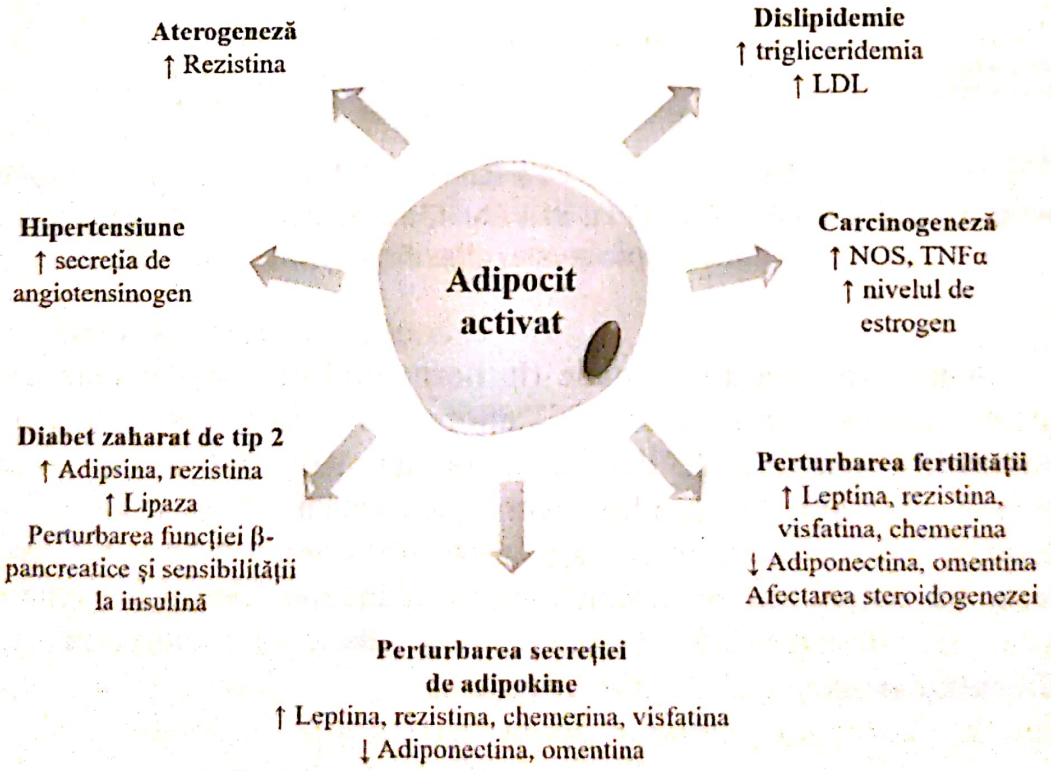


Figura 8.4. Principalele molecule cu funcție endocrină secretate de adipocite și implicațiile lor patologice

Scanned with OKEN Scanner

8.3. Adiponectina

Adiponectina este un polipeptid compus din 244 aminoacizi, cu o greutate totală de 30 kD şi a fost descoperită în anul 1990 de către 4 grupuri diferite de cercetători, aproximativ în acelaşi timp.

Este sintetizată în adipocite, este eliberată în circulaţia sangvină şi ajunge la toate ţesuturile. Gena ce codifică sinteza de adiponectină este localizată pe cromozomul 3q27, într-o regiune considerată cu mari implicaţii în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 şi a obezităţii. Concentraţia plasmatică de adiponectină este diferită funcţie de sex, la femei observându-se o concentraţie mai mare. La adulţi, nivelurile hormonale sunt invers corelate cu Indicele de Masă Corporală (IMC).Celulele adipocitare urmează două stadii de maturare: diferenţiere şi hipertrofie. În cursul diferenţierii, adipocitele înregistrează niveluri înalte ale metabolismului energetic, prezintă o sensibilitate mare la insulina şi expresii crescute de adiponectină. Celulele mature prezintă hipertrofie şi o pierdere a majorităţilor funcţiilor, inclusiv a sintezei de adiponectină.

Efecte biologice ale adiponectinei

Adiponectina îşi exercită multe dintre efectele celulare, în principal, prin legarea de doi receptori cu şapte domenii transmembranare. Izoformele acestor doi receptori ai adiponectinei, AdipoR1 şi AdipoR2, au o distribuţie tisulară diferită.

Deşi este produsă în celulele adipoase, adiponectina prezintă un nivel scăzut în obezitate, DZ2 şi boli cardiovasculare. Suplimentările experimentale (la şoareci) cu diferite forme de adiponectină au avut ca rezultat **o creştere a sensibilităţii pentru insulină**, un control mai bun asupra glicemiei şi a trigliceridelor serice. Capacitatea adiponectinei de a reduce rezistenţa la insulină este corelată cu reducerea nivelului plasmatic al acizilor graşi, precum şi cu reducerea nivelului trigliceridelor în ficat şi muşchi. Efectele sale asupra diferitelor organe sunt sumarizate în figura 8.5.

În plus, adiponectina stimulează unele procese enzimatice cum ar fi:

- fosforilarea acetil-CoA-carboxilazei;
- oxidarea acizilor graşi;
- captarea glucozei şi producerea de lactat la nivelul miocitelor;
- reducerea moleculelor implicate în gluconeogeneză.

Adiponectina reglează o protein-kinază dependentă de AMP (AMPK), cu rol în modularea proceselor metabolice, în menţinerea echilibrului dinamic între catabolism şi anabolism (figura 8.5).

Scanned with OKEN Scanner

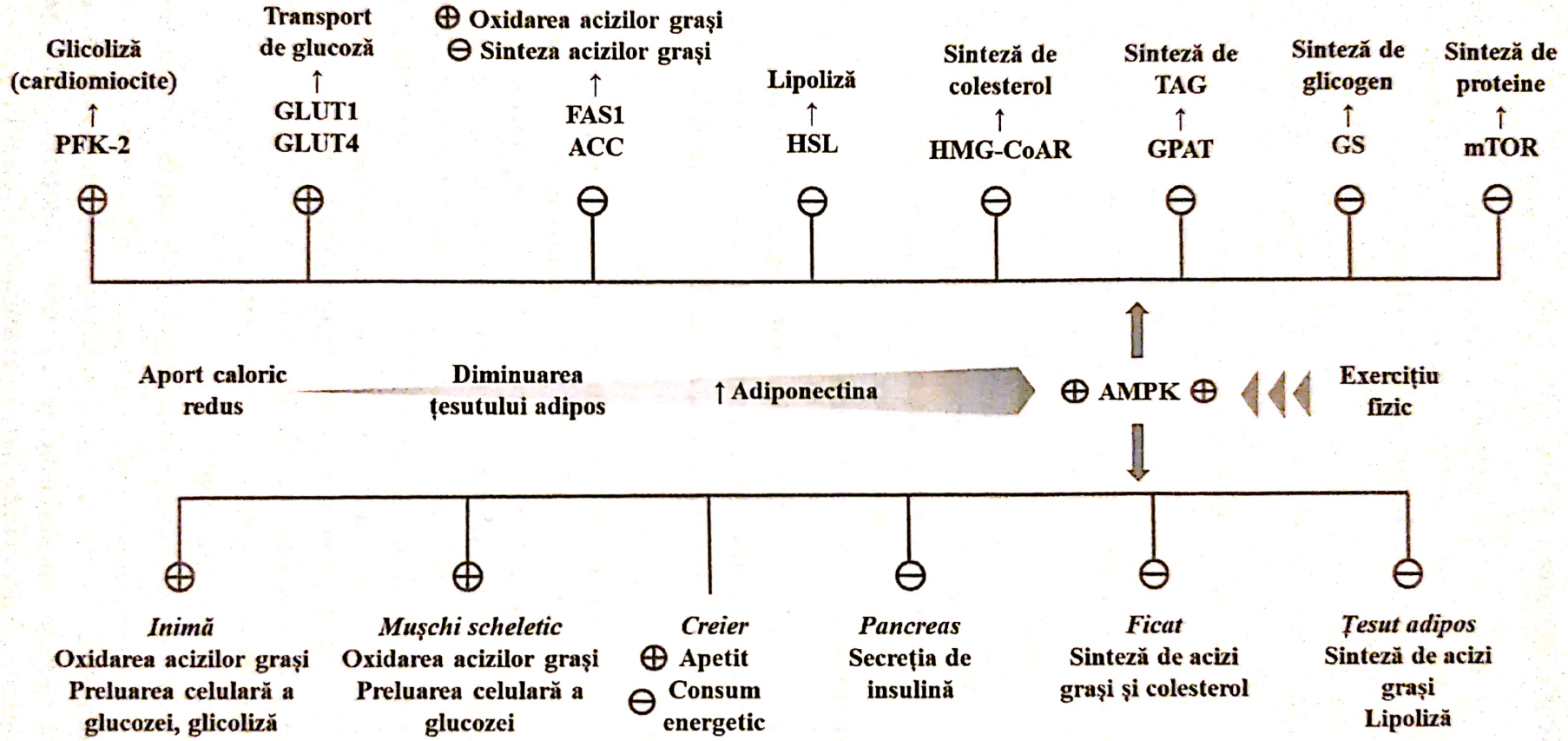


Figura. 5. Acţiunile celulare ale adiponectinei PFK-2 – fosfofructo kinaza; GLUT1, GLUT2 – transportori ai glucozei; FAS 1 – *fatty acid synthase*; ACC – Acetil-CoA sintaza; HSL – lipaza sensibilă la acţiunea hormonilor; HMG-CoAR – HMG-CoA reductaza; GPAT – glicerolfosfat acil transferaza; GS – glicogen sintaza; mTOR -*mammalian target of rapamycin*

Scanned with OKEN Scanner

La **nivel vascular**, adiponectina manifestă un **efect protector**, diminuând fenomenele inflamatorii asociate cu ateroscleroza, suprimând expresia moleculelor de adeziune celulară (selectina E, VCAM-1, ICAM-1) şi a citokinelor atât la nivelul celulelor endoteliale, cât şi în macrofage. În plus, adiponectina inhibă proliferarea şi migrarea patologică a celulelor musculare netede vasculare. În afara efectului direct pe care adiponectina îl exercită la nivel vascular, aceasta **stimulează**, de asemenea, **sinteza endotelială de NO**, care exercită în egală măsură efecte antiaterogenice. Astfel, reducerea nivelului de adiponectină este asociată cu creşterea riscului aterosclerotic.

Nivelurile adiponectinei pot fi modulate de anumiţi agenţi terapeutici. Astfel, tiazolodindionele (TZD), medicamente antidiabetice, cresc nivelul de adiponectină prin stimularea transcripţiei genetice fără stimularea diferenţierii adipocitare. Astfel are loc o activare a AMPK, scădere a gluconeogenezei la nivel hepatic cu ameliorarea rezistenţei la insulină şi a DZ2. Pe de altă parte, independent de adiponectină, TZD induc diferenţierea celulară adipocitară, rezultă un număr mare de adipocite mici asociate cu o scăderea a acizilor graşi liberi, contribuind astfel la ameliorarea rezistenţei insulinice la nivel muscular (adipocitele mici au o capacitatea crescută de a sintetiza adiponectină).

8.4. Leptina

Leptina (*leptos* – slab, în limba greacă) este unul din "hormonii obezităţii", principalul produs de secreţie al adipocitelor, intervenind în principal în reglarea apetitului şi a metabolismului energetic, fiind descoperită la rozătoare de Friedman şi colab. în 1994.

Este un hormon polipeptidic monocatenar, cu 167 de aminoacizi (16kDa), care prezintă analogie structurală cu membrii ai familiei citokinelor. Leptina se sintetizează pe baza informaţiei din gena *ob* (numită şi gena obezităţii), situată pe cromozomul uman 7.

Receptorul leptinei a fost identificat la om, la şoarece şi respectiv la şobolan, şi face parte din familia receptorilor citokinelor, fiind notat OB-R. Receptorii leptinei sunt exprimaţi în principal în nucleul arcuat hipotalamic, regiune responsabilă de controlul apetitului, existând însă şi la nivelul limfocitelor, endoteliului vascular sau celulelor β-pancreatice.

Mecanismele de control ale sintezei leptinei nu sunt pe deplin cunoscute în prezent; se ştie că leptina, odată sintetizată de adipocite, este secretată în circulaţie (nu este depozitată).

Scanned with OKEN Scanner

8.4.1. Interrelaţia leptină-insulină

Literatura de specialitate menţionează faptul că insulina şi leptina au căi de semnalizare intracelulară şi de reglare comune. De pildă, leptina favorizează acţiunea insulinei asupra metabolismului hepatic al glucozei şi atenuează fosforilarea tirozinei din structura IRS1 indusă de insulină, ceea ce duce la inhibiţia gluconeogenezei hepatice.

Insulina stimulează secreţia de leptină, iar aceasta din urmă inhibă eliberarea insulinei, cei doi hormoni făcând parte dintr-un sistem complex de reglare metabolică şi calorică a organismului.

Leptina influenţează nu numai sinteza de insulină, dar şi activitatea acesteia la nivelul ţesuturilor periferice, mai ales la nivel hepatic sau adipocitar. **Deficitul de leptină** este asociat, atât la animale de laborator, cât şi la om, cu **obezitate, diabet zaharat şi hiperinsulinemie**; aceasta din urmă este atribuită rezistenţei periferice la acţiunea sa şi/sau absenţei controlului prin *feedback* negativ al sintezei de insulină. Studiile au demonstrat că leptina inhibă sinteza de insulină stimulată de glucoză.

8.4.2. Efectele biologice ale leptinei

Cercetările moderne au evidenţiat faptul că leptina intervine în reglarea **comportamentului alimentar şi a echilibrului energetic** (constituind principalul *factor de saţietate*), **a termogenezei şi a capacităţii de reproducere a organismului, a metabolismul osos sau a funcţiei imune**.Principalele funcţii ale acesteia sunt prezentate în figura 8.6.

Leptina pregăteşte organismul pentru a se adapta la perioadele de deficit nutriţional (determină reducerea consumului energetic bazal în cursul curelor de slăbire şi astfel diminuează, întârzie efectele acestora de reducere a greutăţii corporale). Efectele acestui hormon se manifestă atât la nivel central (hipotalamus) cât şi la nivelul ţesuturilor periferice, la nivel muscular şi chiar direct la nivel adipocitar.

Scanned with OKEN Scanner

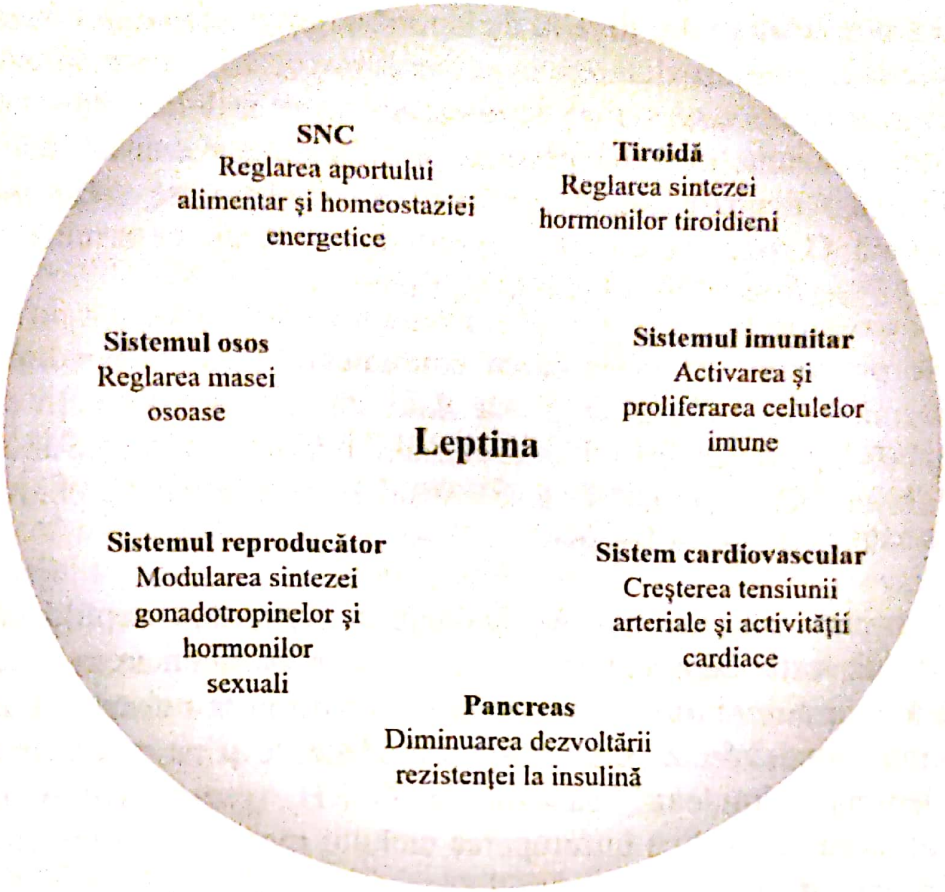


Figura 8.6. Implicaţiile fiziologice ale leptinei

Rolul cel mai important al leptinei este acela de a interveni în **reglarea statusului nutriţional** printr-un mecanism de *feedback*, şi deci de a preveni excesul ponderal prin inhibarea apetitului. Leptina acţionează şi la nivel periferic prin reglarea consumului energetic, prin modularea secreţiei insulinei, a lipolizei şi a transportului intracelular al glucozei (figura 8.7.).

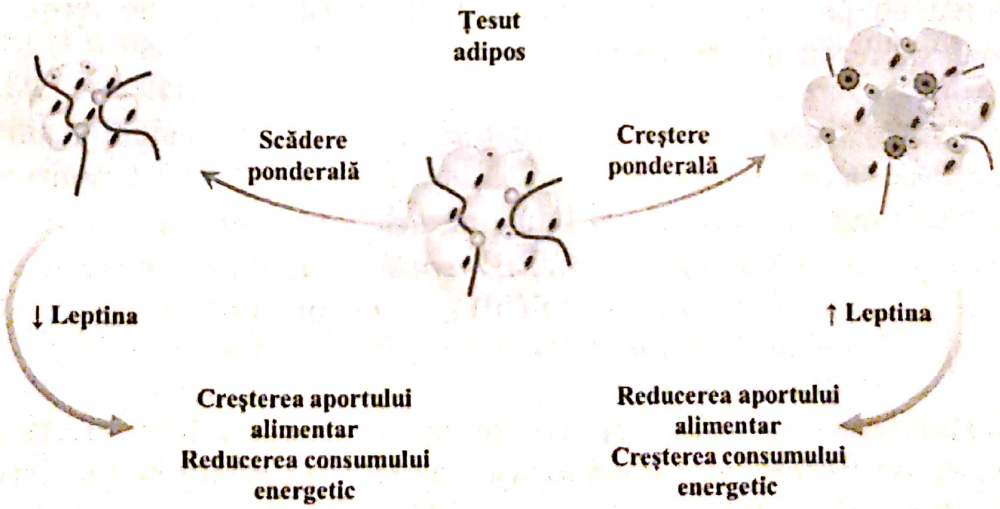


Figura 8.7. Efectul leptinei asupra apetitului şi a echilibrului energetic

Scanned with OKEN Scanner

La om, relaţia între nivelul de leptină şi greutatea corporală nu este la fel de clară ca la animalele de experienţă, cercetările recente evidenţiind faptul că persoanele care suferă de obezitate nu au o deficienţă a leptinei, ci din contră, prezintă niveluri plasmatice ridicate ale acestui hormon. La subiecţii obezi depozitele lipidice adipocitare cresc, se sintetizează mai multă leptină. O reducere cu 10% a greutăţii corporale determină o scădere medie de 55% a nivelului sangvin al leptinei.

Se presupune că perturbarea comunicării ţesut adipos-hipotalamus care determină supraalimentarea este datorată fie imposibilităţii moleculei de leptină de a pătrunde la nivelul sistemului nervos central, fie unor defecte ale receptorilor leptinei, astfel că se consideră că persoanele obeze sunt de fapt rezistente la acţiunea leptinei.

Leptina intervine şi în modularea capacităţii reproducătoare a organismului; este deja cunoscut faptul că subalimentarea şi reducerea drastică a stratului adipos corporal este asociată la femei cu perturbări ale ciclului menstrual, efecte similare fiind evidenţiate şi pe modelele animale. Astfel leptina stimulează sinteza de GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), ceea ce explică întreruperea ciclului menstrual la femeile la care stratul adipos este extrem de redus.

Deficitul de leptină este asociat cu hipogonadism, hipotiroidism şi cu creşterea nivelului de glucocorticoizi. Reducerea nivelului de leptină în perioadele de subalimentare/post mediază supresia hormonilor sexuali şi tiroidieni precum şi stimularea sintezei de corticosteroizi, în afara efectului de stimulare a aportului alimentar şi de reducere a consumului metabolic de energie. Astfel, reducerea nivelului de leptină poate reprezenta un mecanism de apărare faţă de inaniţie, organismul limitând consumul energetic mare determinat de procesele reproducătoare, de creştere sau de termogeneză tiroidiană şi favorizând depozitarea energiei.

8.5. Rezistina

Rezistina, cunoscută şi sub numele de *adipose tissue-specific secretory factor* (ADSF) sau C/EBP-*epsilon-regulated myeloid-specific secreted cysteine-rich protein* (XCP1), este un polipeptid cu funcţie hormonală, sintetizat de ţesutul adipos.

Rezistina a fost descoperită în 2001 de către M.A. Lazar de la *University of Pennsylvania School of Medicine*; numele moleculei a fost corelat cu faptul că şoarecii cărora li s-a administrat rezistină au manifestat

Scanned with OKEN Scanner

creşterea rezistenţei la acţiunea insulinei. Astfel, s-a postulat că rezistina are funcţie endocrină, fiind implicatăîn acţiunea insulinei. Primele studii efectuate au demonstrat că rezistina serică este crescută în obezitate, atât la om cât şi la modelele animale. În plus, ulterior s-a demonstrat că rezistina este implicată în procesele inflamatorii şi în homeostazia energetică.

Din punct de vedere structural, este o moleculă bogată în cisteină; precursorul său are 108 aminoacizi la om, iar la rozătoare are 114 aminoacizi.

Rezistina este exprimată şi secretată nu numai de către ţesutul adipos dar şi la nivelul macrofagelor umane; celulele periferice mononucleare (*peripheral blood mononuclear cells* - PBMCs) şi celulele medulare sunt principalele surse ale rezistinei circulante la om. În plus rezistina este sintetizată, în mai mică măsură şi de glanda hipofiză, hipotalamus, celulele epiteliale gastro-intestinale, pancreas, sau celulele sinoviale. Cu toate acestea, din cauza faptului că receptorul specific pentru rezistină nu a fost identificat în organism până acum, mecanismul molecular al acţiunilor rezistinei este încă neclar.

Studiile epidemiologice şi genetice au demonstrat că o creştere a nivelului de rezistină este asociată nu numai cu rezistenţa la insulină, dar şi cu diabetul zaharat şi afectarea cardiovasculară. Rezistina favorizează patogeneza aterosclerotică prin promovarea disfuncţiei endoteliale, a proliferării celulelor musculare netede vasculare, a inflamaţiei la nivel arterial şi a formării celulelor spumoase (prin preluarea necontrolată a LDL de către macrofagele ce migrează subendotelial).

Rezistina este o moleculă similară citokinelor, a cărei funcţie nu este complet elucidată în prezent; se pare că aceasta este implicată în diabetul zaharat şi respectiv în obezitate. Rezistina este asociată cu niveluri crescute de LDL-colesterol şi cu creşterea riscului de boală coronariană; astfel, rezistina stimulează producerea de particule LDL şi stimulează catabolismul receptorilor LDL la nivelul celulelor hepatice. Prin acest mecanism, rezistina favorizează acumularea de LDL la nivel vascular, contribuind la reducerea eficacităţii statinelor.

În afara faptului că este factor predictiv al leziunilor aterosclerotice, rezistina este asociată cu dislipidemia şi hipertensiunea arterială. Afecţiunile inflamatorii sunt asociate cu creşterea nivelului de rezistină; de fapt, rezistina sintetizată la nivelul ţesutului adipos provine din macrofagele ce infiltrează acest ţesut în mod progresiv, în cazul obezităţii (figura 8.8.).

Scanned with OKEN Scanner

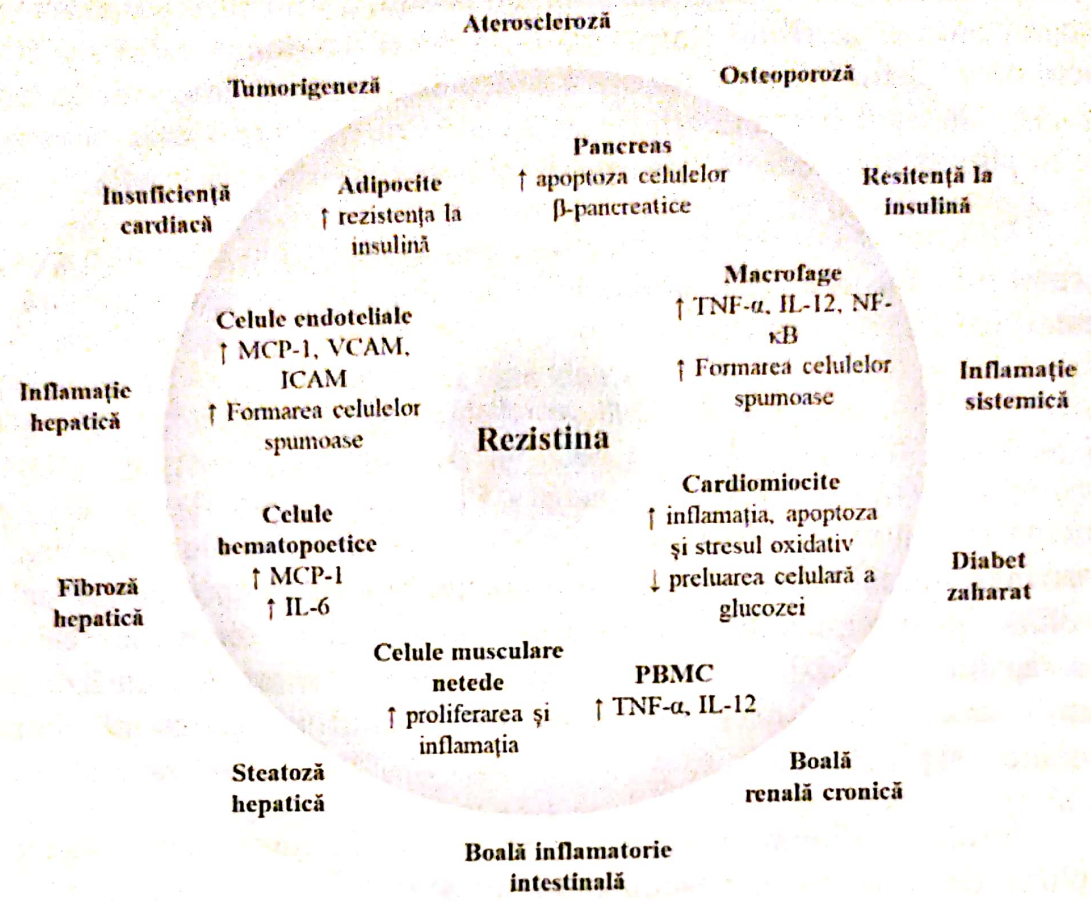


Figura 8.8. Implicațiile fizio-patologice ale rezistinei (PBMC – peripheral blood mononuclear cells, MCP-1 – monocyte cheoatractant protein, ICAM – intercellular adhesion molecule, VCAM- vascular cell adhesion protein)

8.6. Ometina și alte adipocitokine

Ometina este o nouă adipocitokină supraexprimată în țesutul adipos visceral și asociată negativ cu rezistența la insulină și obezitatea. Ometina este exprimată și secretată din țesutul adipos visceral, dar nu și din țesutul adipos subcutanat, care este responsabil de creșterea rezistenței la insulină.

În urma unui studiu efectuat pe pacienți normoponderali, supraponderali și obezi, s-a constatat că omentina, care are două izoforme, este exprimată într-o cantitate crescută sub formă de omentină 1 la pacienții normoponderali. Pacienții supraponderali și obezi au avut concentații serice comparativ mai scăzute din această izoformă. De asemenea, omentina 1 este exprimată mai mult la femei față de bărbați. Concentrația plasmatică de omentină 1 este invers corelată cu indicele de masă corporală, circumferința taliei, concentrația de leptină și rezistența la insulină. Expresiile genelor pentru omentina 1 cât și pentru omentina 2 sunt corelate între ele în țesutul

Scanned with OKEN Scanner

adipos visceral şi ele ar putea reprezenta un marker predictiv al consecinţelor metabolice şi a altor comorbidităţi asociate cu obezitatea.

Multe alte adipocitokine au fost descrise şi mai sunt încă în curs de evaluare pentru relevanţa lor în biologia umană: *retinol binding protein-4* (RBP-4), vaspina, chemerina, factorul de creştere al fibrobastelor 21 (FGF 21), proteina de legare adipocitară a acizilor graşi (*adipocyte fatty acid-binding protein*, A-FABP) etc.

Ţesutul stromal vascular în sine este de asemenea responsabil pentru expresia unei varietăţi de citokine. Macrofagele secretă: TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, proteina-1 chemoatractantă a monocitelor (MCP-1), factorul de inhibare a migraţiei de macrofage (MIF) şi factori de creştere vasculară şi endotelială. De aceea, în ţesutul adipos afectarea homeostaziei energetice, a sensibilităţii la insulină şi a diferenţierii adipocitelor, influenţează inflamaţia, funcţia imună, inflamaţia vasculară şi neoangiogeneza. **Toate acestea întăresc faptul că ţesutul adipos reprezintă în sine un organ endocrin.**

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

HORMONII MEDULOSUPRARENALI

9.1. Generalități

În anul 1970, biochimistul american **Julius Axelrod (1912-2004)** a devenit laureat al premiului Nobel în Fiziologie și Medicină pentru studiile sale privind **mecanismele de eliberare, recaptare și depozitare intracelulară a neurotransmițătorilor** (adrenalina și noradrenalina), și **pentru descoperirea enzimei *catecol-O-metil transferaza***. Cercetările sale au avut o relevanță deosebită având în vedere faptul că au stat la baza descoperirii unor clase farmacologice deosebit de importante – inhibitorii de monoaminoxidază și respectiv inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei.

Studiile lui J. Axelrod s-au extins însă și către alte domenii fiziologice, acesta aducând contribuţii majore la înţelegerea rolului glandei pineale şi a melatoninei în reglarea ciclului veghe-somn.

9.2. Glandele suprarenale (adrenale)

La adult, glandele suprarenale se găsesc la polul superior şi spre marginea internă a fiecărui rinichi, pe care îl acoperă ca o calotă; sunt situate retroperitoneal, profund, aproximativ simetric faţă de coloana vertebrală, într-o lojă delimitată:

- *cranial* de diafragmă;
- *dorsal* de masa musculară a trunchiului;
- *medial* de coloana vertebrală şi de vasele mari abdominale;
- *caudal* de ligamentul interglandular care le desparte de rinichi;
- *ventral* de peritoneul posterior.

Greutatea unei glande suprarenaleeste de aproximativ 5-7 g, iar dimensiunile sunt:

- Lungime4-6 cm;
- Lăţime2-3 cm;
- Grosime0,2 – 0,8 cm.

Din punct de vedere histologic, glandele suprarenale sunt constituite din 2 regiuni distincte, cu origini embriologice, structuri şi funcţii diferite:

Scanned with OKEN Scanner

- zona ***corticală*** (90%) = tipic glandulară, reprezintă 5/6 din volumul glandei suprarenale, se dezvoltă din mezoderm şi are o structură epitelială; la acest nivel se secretă hormonii corticosuprarenali, cu structuri steroidice;
- zona ***medulară*** *(10%)* (*medulla* = miez)*;* la acest nivel se secretă hormonii medulosuprarenali, cu structuri derivate din aminoacizi.

Glanda medulosuprarenală este formată din celule mici, cu nucleu mare şi citoplasmă redusă, bogate în mitocondrii şi celule cromafine (feocromocite). Denumirea celulelor cromafine este corelată cu faptul că acestea au afinitate pentru sărurile de crom, care le colorează caracteritic (figura 9.1.).

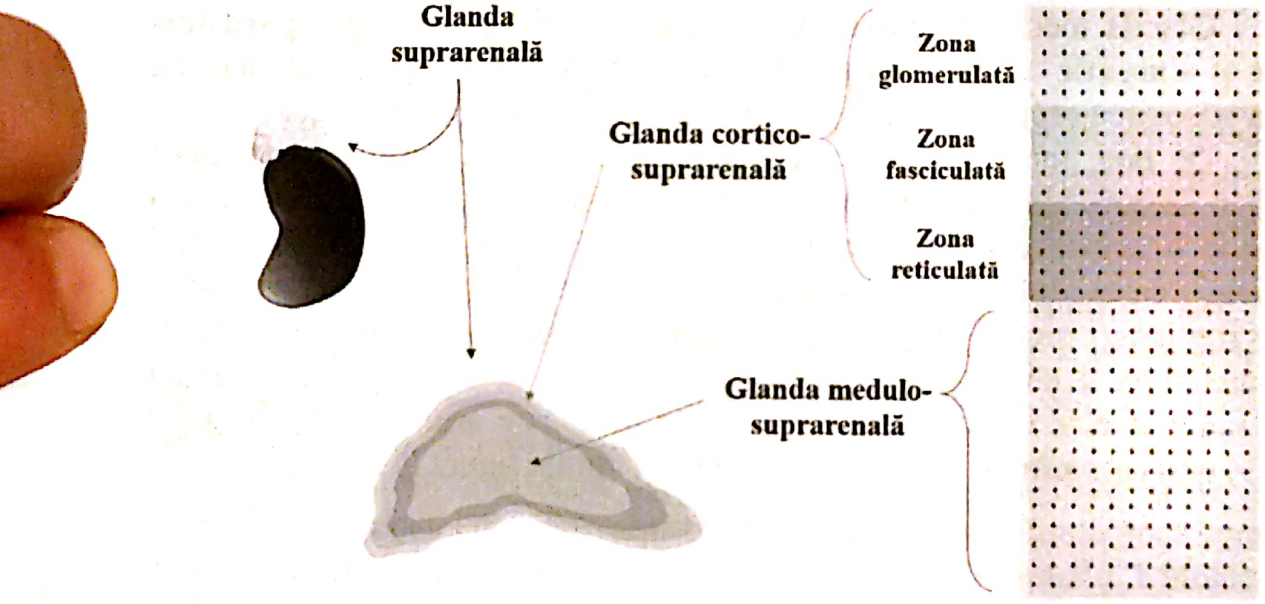


Figura 9.1. Glandele suprarenale – repartiţia tisulară la nivel de medulo- şi respectiv corticosuprarenală

9.3. Structurile hormonilor medulosuprarenali

Celulele cromafine secretă în sânge hormonii medulosuprarenali: **adrenalina** (epinefrina) şi **noradrenalina** (norepinefrina). Aceştia au, în egală măsură, funcţii de hormoni dar şi de **neurotransmiţători**.Cele două molecule sunt **catecolamine** având structură asemănătoare cu pirocatehina (catecol: 1,2 – dihidroxibenzen) (figura 9.2.).

Scanned with OKEN Scanner

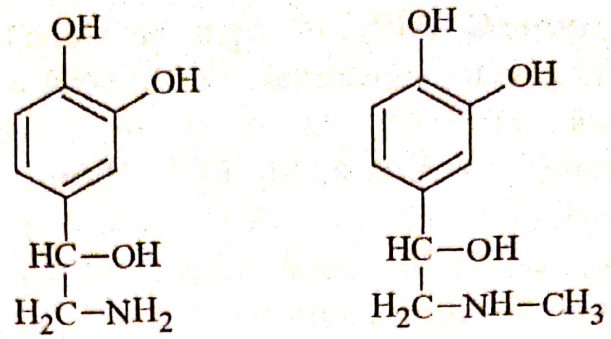


Figura 9.2. Structurile adrenalinei și noradrenalinei

9.4. Sistemul neuroendocrin simpato-adrenal

Glanda medulosuprarenală, împreună cu sistemul nervos **parasimpatic** și **simpatic** alcătuiesc un sistem neuroendocrin – simpatoadrenal, cu rol în adaptarea organismului la diverse solicitări, acute sau cronice.

De fapt, medulosuprarenala este constituită din terminații nervoase postganglionare ale SNS (celulele cromafine) modificate, constituind deci o extensie a acestuia și contribuind direct la reglarea homeostatică; astfel celulele cromafine sunt celule neurosecretoare, neuroni simpatici postganglionari modificați. Celulele cromafine sunt responsabile de sinteza de adrenalină și noradrenalină, pe care le eliberează la nivel circulator, iar prin sânge aceste molecule ajung la toate țesuturile și organele; din acest motiv, **catecolaminele sunt considerate hormoni** (figura 9.3.).

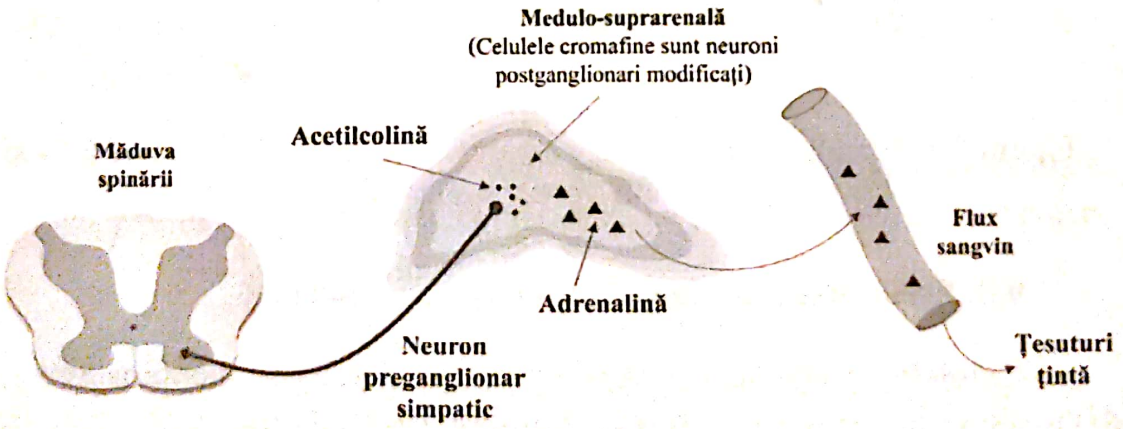


Figura 9.3. Rolul neuro-hormonal al adrenalinei

Sistemul nervos simpatic (SNS) acționează **fără control conștient** și pregătește organismul pentru acțiuniîn situații periculoase, neașteptate ***(„fight-or-flight response")*** prin următoarele mecanisme:

- Creșterea ritmul cardiac;

Scanned with OKEN Scanner

- Constricţia vaselor sangvine;
- Dilatarea pupilelor:
- Piloerecţia;
- Dilatarea bronhiilor;
- Scăderea motilităţii intestinului gros;
- Transpiraţie;
- Creşterea presiunii sangvine.

Sistemul nervos parasimpatic utilizează ca mediator acetilcolina, şi acţionează invers faţă de SNS, dar în unele ţesuturi funcţionează împreună; reprezintă sistemul nervos pentru odihnă şi digestie şi determină:

- conservarea energiei;
- încetinirea ritmului cardiac;
- creşterea activităţii intestinale;
- creşterea activităţii glandelor;
- relaxarea muşchilor din tractul intestinal.

Glanda medulosuprarenală este inervată de fibre preganglionare ale sistemului nervos simpatic, fibre colinergice, putând fi deci considerată o extensie a sistemului nervossimpatic (autonom). Acetilcolina activează, deci, secreţia de adrenalină şi noradrenalină (figura 9.3.).

Secreţia medulosuprarenaliană este constituită dintr-un amestec în proporţie variată de adrenalină şi noradrenalină, care sunt depozitate în granule de unde sunt eliberate în sânge prin exocitoză, sub controlul SNS, prin intermediul acţiunii acetilcolinei.

Ambii hormoni sunt depozitaţi în granule specifice de la nivelul medulosuprarenalei dar şi în neuronii adrenergici, sub forma unor complexe cu ATP (raportul fiind de aproximativ 4 molecule hormonale: 1 moleculă de ATP) şi cu o serie de proteine incomplet caracterizate cum ar fi cromogenina A şi cromomebrina B.

La om adrenalina reprezintă aproximativ 80% din secreţia de catecolamine.

Noradrenalina este mediatorul terminaţiilor nervoase vegetative postganglionare simpatice, prezente la nivelul tuturor efectorilor vegetativi periferici (muşchi netezi, glande).

9.5. Biosinteza noradrenalinei şi adrenalinei

Transformarea tirozină → adrenalină are loc în citosolul celulelor cromafine prin patru reacţii enzimatice. Etapa limitantă de viteza este cea catalizată de *tirozin-hidroxilază*, care catalizează conversia tirozinei în DOPA.

Scanned with OKEN Scanner

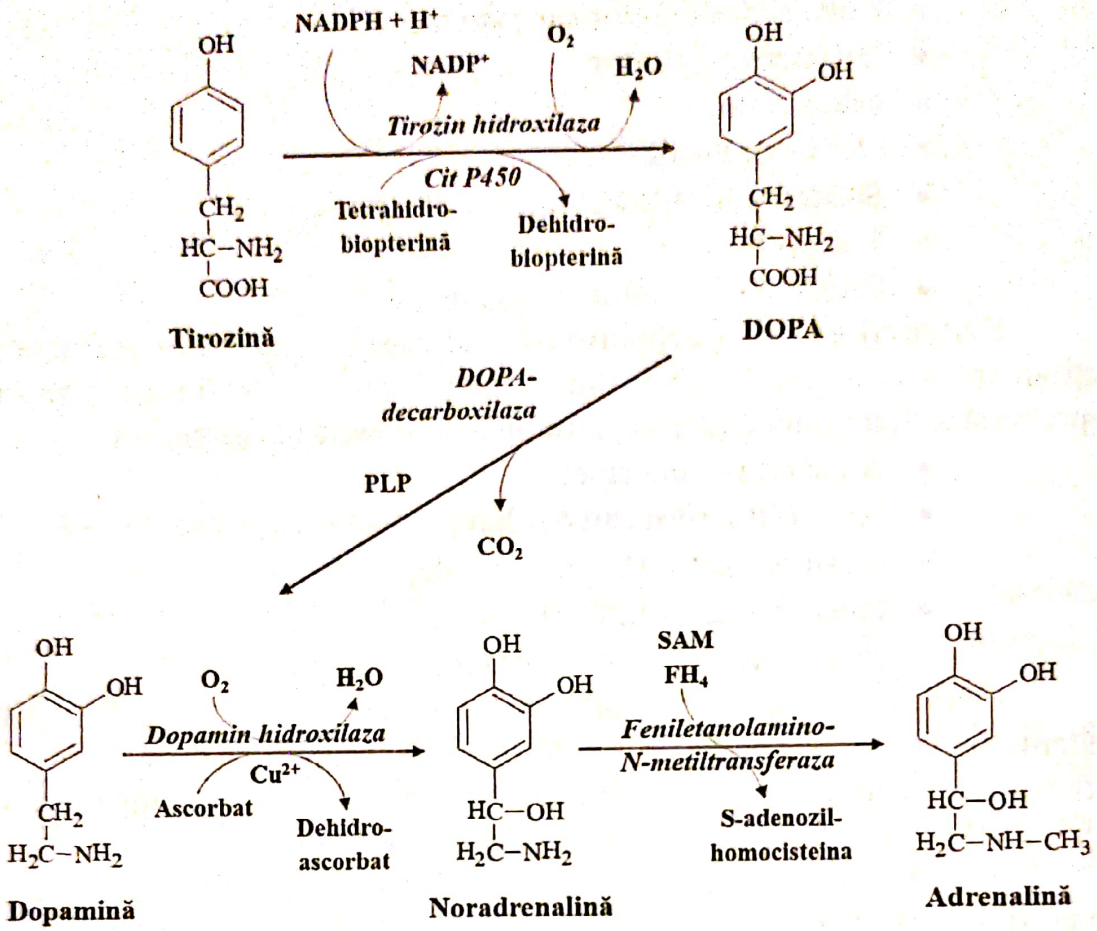


Figura 9.4. Biosinteza hormonilor medulosuprarenali

Transformarea noradrenalină → adrenalină este catalizată de o metiltransferază (*feniletanolamino-N-metil transferaza, PNMT*) care utilizează ca donor de grupări metil S-adenozil-metionina (SAM). În unele celule, biosinteza se oprește la noradrenalină, dar în marea majoritate se sintetizează adrenalina; astfel adrenalina se obține într-un raport de 4:1 cu noradrenalina (figura 9.4.).

Unul din factorii hormonali care reglează sinteza medulosuprarenalilor este cortizolul care este inductor al enzimei *feniletanolamino-N-metil transferaza, PNMT*, enzimă care catalizează conversia noradrenalinei în adrenalină.

Dopamina nu se regăsește la nivel sanguin; este localizată în anumite regiuni ale sistemului nervos central (SNC), unde funcționează ca neurotransmițător și ca neurohormon eliberat de hipotalamus (inhibă prolactina secretată de hipofiză).

Scanned with OKEN Scanner

9.5.1. Reglarea biosintezei și secreției de hormoni medulo-suprarenali

Reglarea secreției de hormoni medulosuprarenali este complexă, fiind rezultatul a numeroase interacțiuni fiziologice.

Principalii factori reglatori sunt:

I. **Solicitările nervoase** (prin intermediul acetilcolinei) mediază direct eliberarea de adrenalină, în urma activării sistemului nervos simpatic, răspunsul fiind destul de rapid

Agresiunile interne sau externe, deci factorii de stres, determină eliberarea de hormoni medulosuprarenali:

- frigul,
- emoțiile,
- frica,
- durerea,
- anoxia (hipoxia),
- exercițiul fizic,
- hipoglicemia,
- hemoragia.

II. Hormonii glucocorticoizi (**hormonii de stres secretați la nivel corticosuprarenal, în principal cortizolul**) activează transmetilarea (interconversia hormonilor medulosuprarenali), efectul fiind **lent**(figura 9.5.).

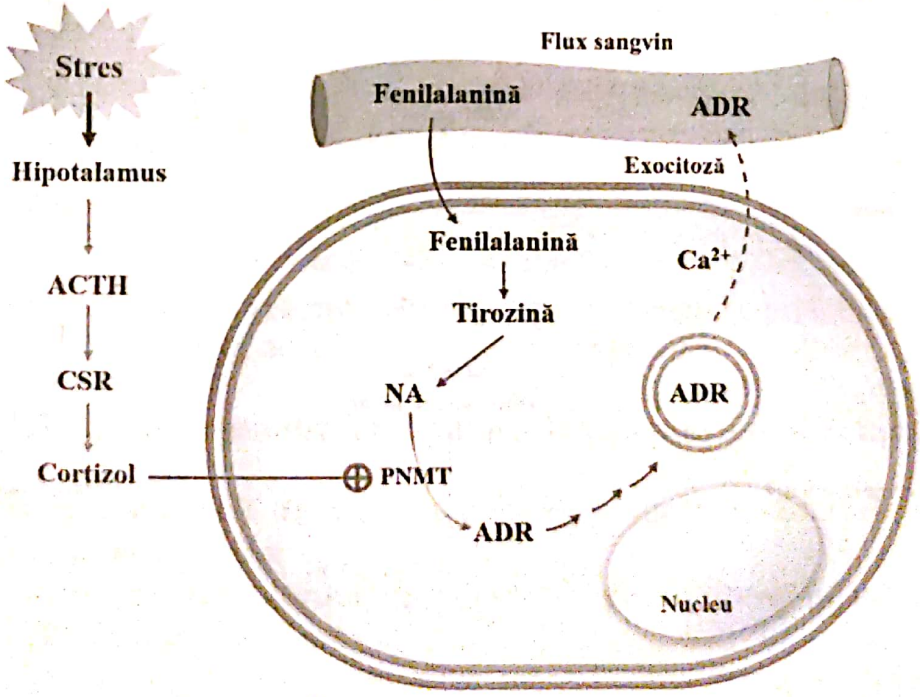


Figura 9.5. Reglarea sintezei și eliberării adrenalinei(PNMT – fenil-etanolamino N-metiltransferaza, NA – noradrenalină, ADR – adrenalină, ACTH – hormon adrenocorticotrop, CSR – glanda corticosuprarenală)

Scanned with OKEN Scanner

Organismul răspunde diferențiat la stresul de scurtă și respectiv de lungă durată. În prima etapă (**etapa de alarmă**) se eliberează adrenalina și noradrenalina care declanșează efectul de tip "*fight or flight*"; efectul acestora este de a pregăti rapid organismul pentru un efort intens. Odată factorul stresant îndepărtat, organismul își revine rapid la starea inițială. Dacă, însă, factorul de stres nu este îndepărtat rapid, organismul se adaptează și trece în etapa a doua (**etapa de rezistență**). Dacă factorul de stres continuă să acționeze, se trece în **etapa de epuizare**, în care se înregistrează oboseală extremă, depresie, suprimarea răspunsului imunitar, sau chiar tulburări cardiace grave/fatale. Aceste simptome sunt mediate de către corticosuprarenali, în mod special de cortizol.

9.6. Catabolismul catecolaminelor

Catecolaminele au un timp de înjumătățire foarte scurt, la nivel sanguin (de ordinul minutelor). Catabolismul presupune implicarea celor două enzime – monoamin oxidaza (MAO) șicatecol – O- metiltransferaze (COMT) care acționează atât asupra adrenalinei cât și asupra noradrenalinei, generând același produs de catabolism – acidul vanil-mandelic (figura 9.6.).

Aldehida 3,4 dihidroximandelică se generează ca intermediar și este preluată de sânge și condusă la ficat unde sub acțiunea COMT și a S-adenozilmetioninei (SAM) rezultă acidul vanil-mandelic (AVM), principala formă de eliminare în urină a catecolaminelor.

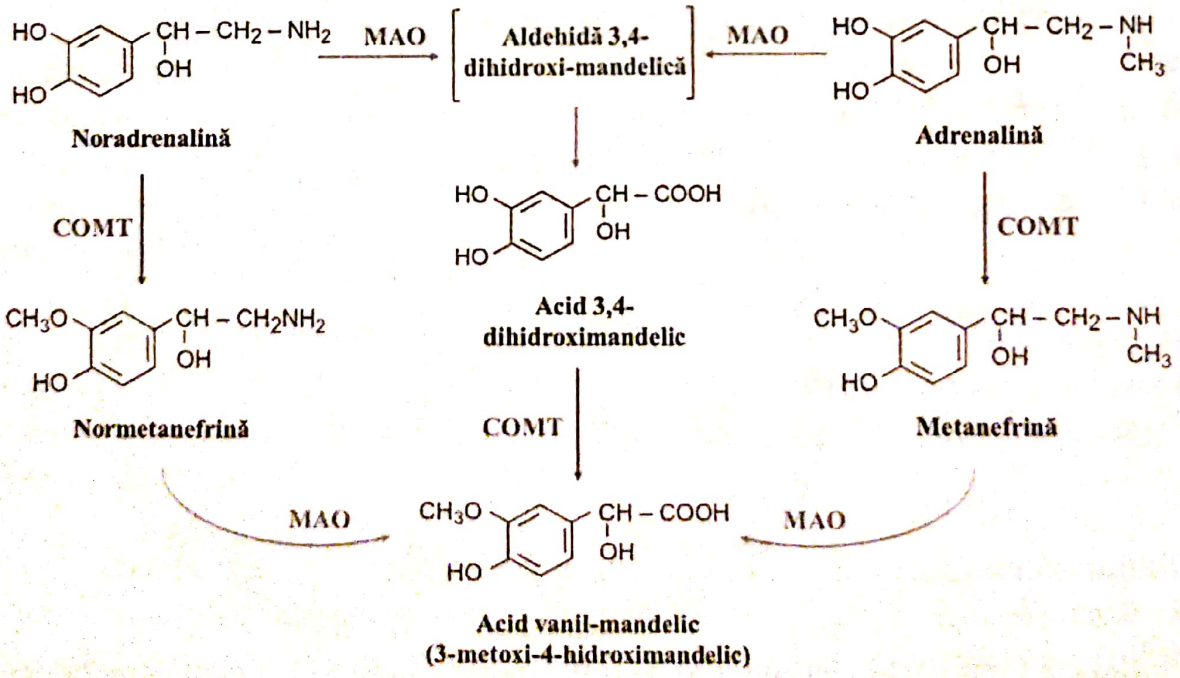


Figura 9.6. Catabolismul catecolaminelor

Scanned with OKEN Scanner

9.7. Mecanismul de acțiune al hormonilor medulosuprarenali la nivelul țesuturilor țintă

Efectele biologice ale adrenalinei (ADR) și noradrenalinei (NA)sunt mediate de 2 tipuri de receptori celulari:

- α (alfa) și
- β (beta).

Aceștia au la rândul lor subtipuri de receptori: α_1, α_2, β_1, β_2, β_3. Toți acești receptori adrenergici fac parte din categoria glicoproteinelor cu 7 domenii transmembranare cuplați cu proteine G (GCPR) (figura 9.7.).

Există **celule țintă** pentru hormonii medulosuprarenali **în tot organismul**.

Acești receptori sunt localizați în țesuturi diferite și răspund diferit (cel mai adesea opus) la catecolamine. Răspunsul unui țesut la catecolamine va depinde de natura receptorilor adrenergici și de natura sistemelor efectoare existente în celule.

Afinitatea celor doi hormoni pentru receptori este diferită:

- **Noradrenalina** se fixează aproape **exclusiv pe receptorii de tip α;**
- **Adrenalina** se fixează și pe **receptorii α și** pe **β.**

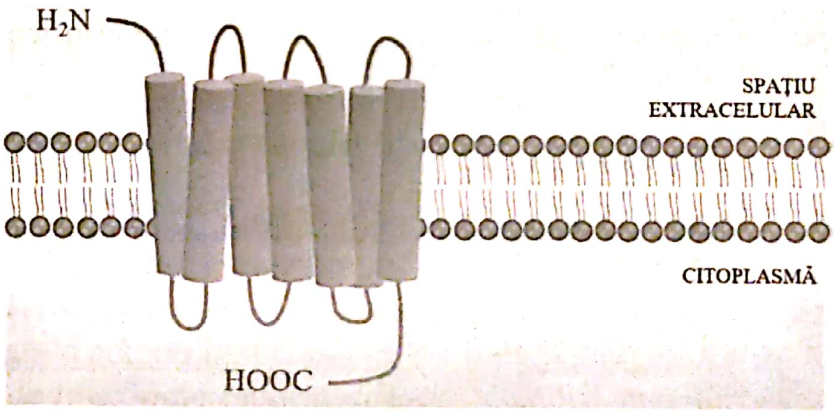


Figura 9.7. Structura receptorilor membranari cuplați cu proteinele G care au afinitate pentru catecolamine

9.7.1. Căi de semnalizare mediate de receptorii α adrenergici

Pentru **receptorii de tip α adrenergic**, efectele intracelulare sunt mediate prin **2 mecanisme**:

I. activarea receptorilor $\alpha_1$determină **stimularea fosfolipazei C (PLC)**, efectele fiind:
   - contracția mușchilor netezi din peretele vascular al vaselor sangvine care alimentează organele periferice (piele și rinichi) =>efect vasoconstrictor;
   - efect proagregant plachetar (agregarea trombocitelor).

Scanned with OKEN Scanner

II. activarea receptorilor **α2** determină **inhibiția adenilat-ciclazei (AC),** efectul fiind:

- relaxarea mușchilor netezi din tractul gastro-intestinal(figura 9.8.)

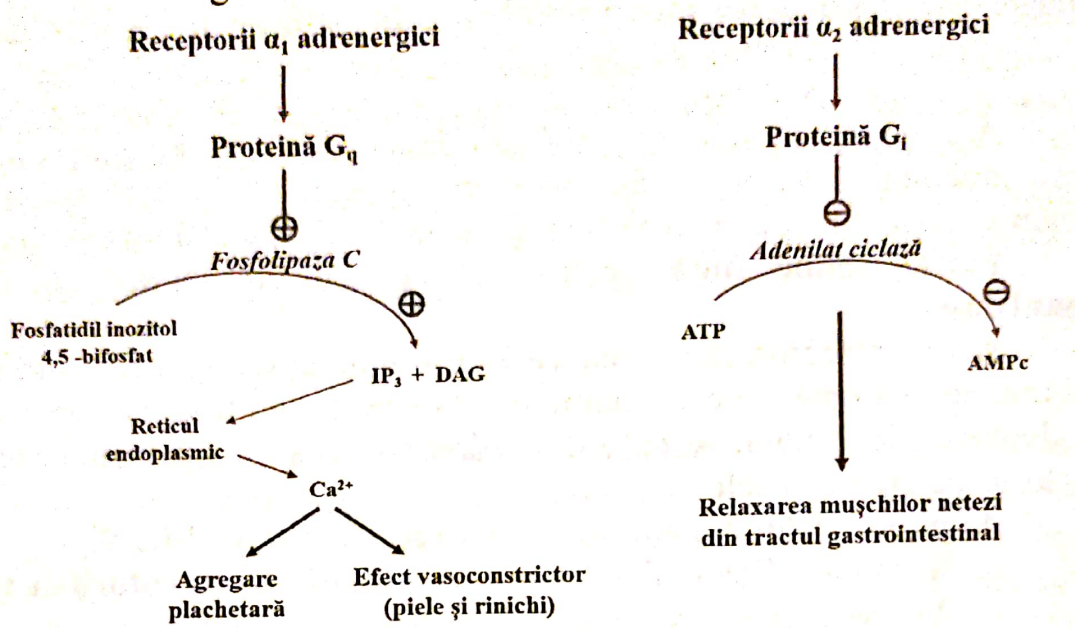


Figura 9.8. Căile de semnalizare activate de receptorii alfa-adrenergici

Acest mecanism de acțiune poate fi exemplificat, în cazul noradrenalinei (figura 9.9.).

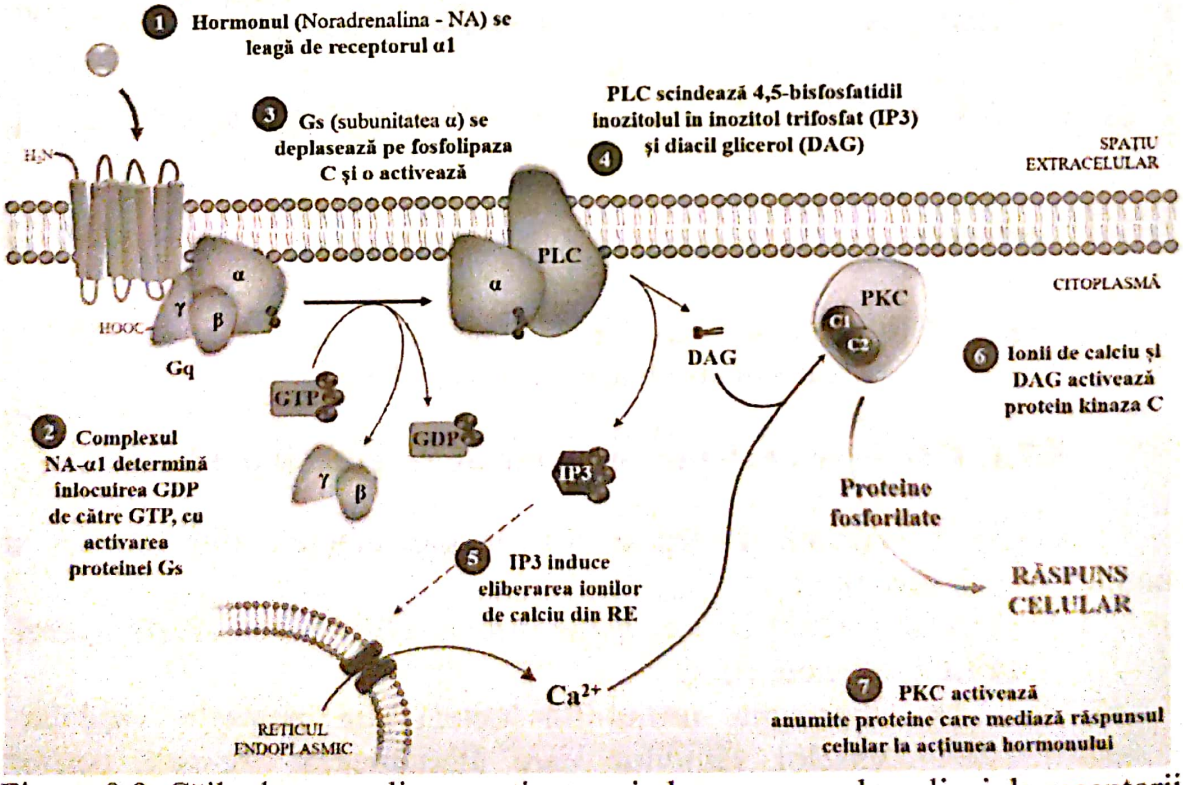


Figura 9.9. Căile de semnalizare activate prin legarea noradrenalizei de receptorii alfa-adrenergici (fosfolipaza C- PLC, protein kinaza C -PKC)

Scanned with OKEN Scanner

9.7.2. Căi de semnalizare mediate de receptorii β adrenergici

Prin contrast, receptorii de tip **β-adrenergic (β_1 și β_2)** activează o proteină G_s care determină **activarea adenilat ciclazei**, cu **creșterea AMPc intracelular** și răspunsuri biologice diferite în funcție de țesut:

- La nivel hepatic – este stimulată glicogenoliza și gluconeogeneza;
- La nivelul mușchilor scheletici – este stimulată glicogenoliza și glicoliza;
- La nivelul țesutului adipos – este stimulată lipoliza.

De asemenea, se înregistrează efecte generale, la nivelul organismului:

- relaxarea mușchilor netezi de la nivelul bronhioloar, cu creșterea volumului respirator;
- relaxarea mușchilor netezi din pereții vaselor sangvine ce irigă mușchii scheletici (efect vasodilatator);
- creșterea ritmului cardiac (figura 9.10.).

Toate acestea au ca scop furnizarea de resurse energetice pentru declanșarea rapidă a răspunsului de tip *fight or flight* pe care îl declanșează adrenalina – creșterea rapidă a disponibilului de oxigen la nivel pulmonar, creșterea irigării sangvine la nivel muscular, creșterea disponibilului de glucoză pentru degradare rapidă și generarea de molecule de ATP disponibile pentru efortul muscular imediat.

9.7.3. Efectele adrenalinei și noradrenalinei mediate de receptorii adrenergici

Acțiunile adrenalinei și noradrenalinei la nivelul țesuturilor țintă sunt dependente de tipul și de raportul dintre receptorii specifici: α_1, α_2, β_1, β_2, β_3 în țesutul țintă(figura 9.10.).

Afinitatea aproape exclusivă a noradrenalinei pentru receptorii de tip α explică efectul său vasoconstrictor.

Afinitatea adrenalinei pentru ambele tipuri de receptori explică răspunsul de tip bifazic. Astfel, ea va determina:

- Vasoconstricția capilarelor care alimentează organele periferice;
- Vasodilatația vaselor sangvine din mușchii scheletici.

Scanned with OKEN Scanner

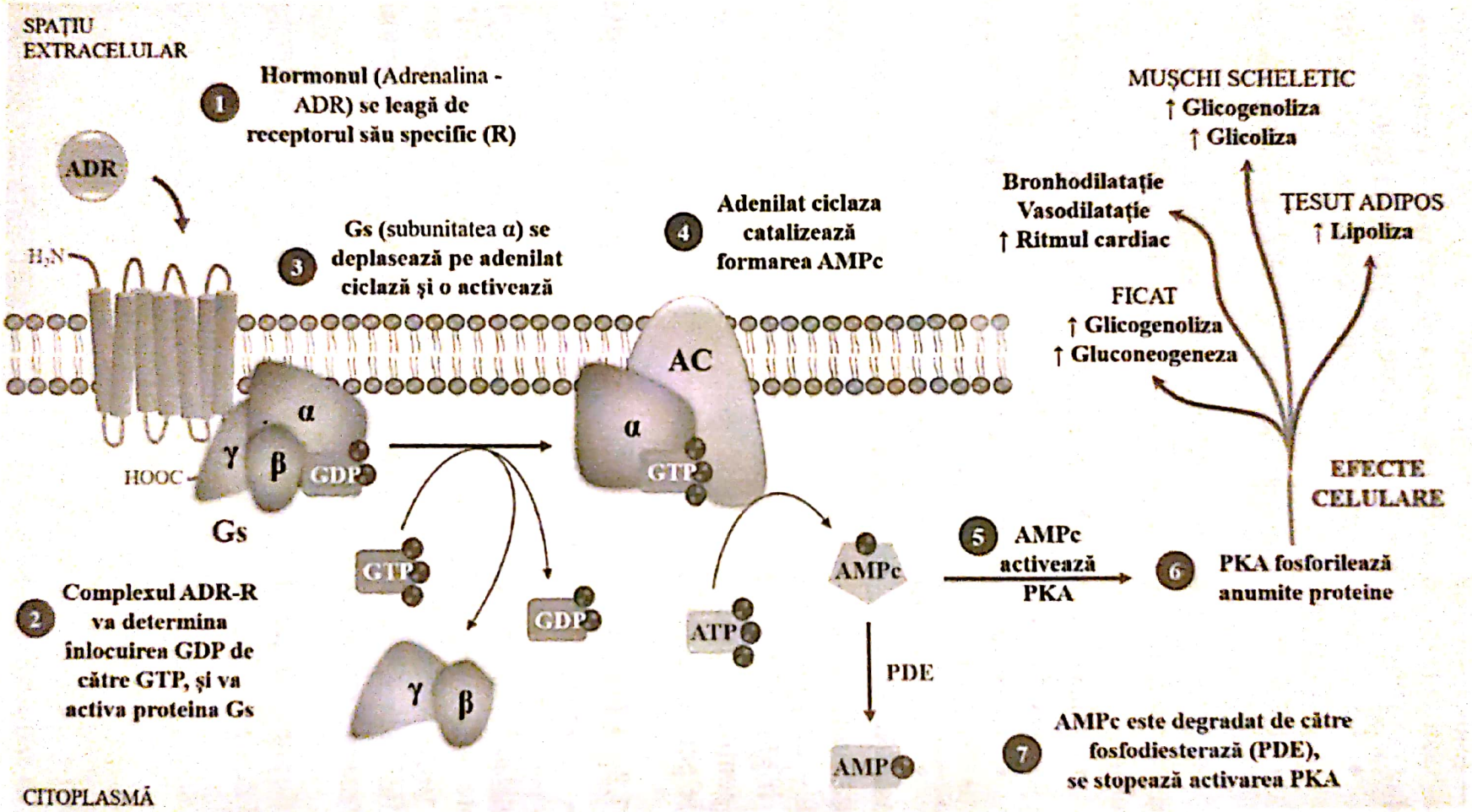


Figura 9.10. Căile de semnalizare activate de receptorii beta adrenergici (adenilat ciclaza – AC)

Scanned with OKEN Scanner

Există, de asemenea o secvențializare a efectelor adrenalinei, în funcție de concentrația sa sangvină:

- Niveluri crescute de adrenalină circulantă determină vasoconstricție (efect mediat de receptorii α_1);
- Niveluri reduse de adrenalină circulantă determină stimularea receptorilor β și determină global efectul vasodilatator.

9.7.4. Receptorul β_3 adrenergic - țintă terapeutică în obezitate

Activarea receptorului β_3 adrenergic determină activarea adenilat-ciclazei, deci acționează prin intermediul proteinelor Gs. Receptorii β_3 sunt localizați în țesutul adipos, dar și la nivel muscular, la nivelul SNC, la nivelul vezicii urinare sau la nivel cardiac.

Activarea receptorilor β_3 adrenergici stimulează adenilat ciclaza, ceea ce determină creșterea AMPc și activarea protein-kinazei A care fosforilează triacilglicerol-lipaza, pe care o activează astfel. Lipaza hidrolizează triacilglicerolii, eliberează acizi grași liberi, care activează proteina de decuplare termică (termigenina, *uncoupling protein* UCP-1). Termogenina este o proteină mitocondrială care decuplează transferul de electroni de fosforilarea oxidativă, și permite oxidarea continuă a acizilor grași fără sinteză de ATP, cu eliberare de căldură (energia se pierde prin termogeneză).

Legarea catecolaminelor la nivelul acestui tip de receptor determină :

- stimularea lipolizei (la nivelul țesutului adipos);
- stimularea termogenezei (la nivelul țesutului muscular);
- inhibiția activității contractile la nivelul colonului;
- stimularea vasodilatației periferice (la nivel cutanat);
- relaxarea mușchilor netezi bronhiolari.

Efectul asupra lipolizei și termogenezei poate fi explicat prin interacțiunea cu căile de semnalizare ale leptinei; în mod fiziologic, leptina stimulează sistemul nervos simpatic, favorizând deci eliberarea de noradrenalină care activează receptorul β_3 adrenergic implicat în lipoliză și termogeneză (activarea receptorului β_3 adrenergic stimulează transcripția genei pentru UCP-1). Decuplarea oxidării de fosforilarea oxidativă favorizează efectul termogenic și consumul lipidelor din depozitele corporale (figura 9.11.). Medicamentele care activează receptorii β_3 adrenergici ar putea să fie utilizați ca agenți farmacologici pentru terapia obezității.

În tabelul 9.1. sunt prezentate schematic efectele metabolice ale catecolaminelor și căile de semnalizare pe care acestea le modulează, acționând la nivelul receptorilor lor.

Scanned with OKEN Scanner

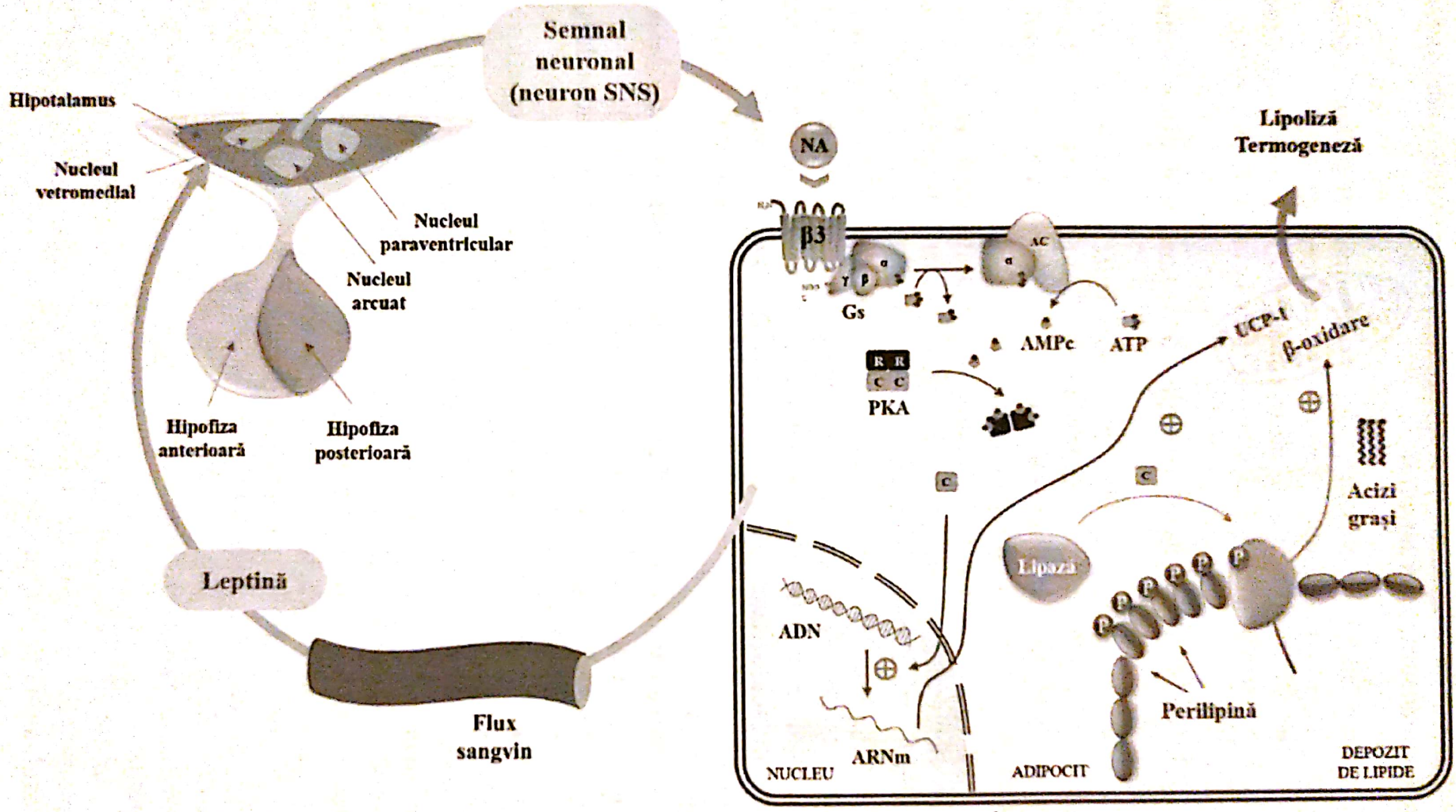


Figura 9.11. Intervenţia leptinei în activarea procesului de termogeneză prin activarea indirectă a receptorilor β_3 adrenergici

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9.1. Efectele induse la nivel tisular, specific, prin activarea receptorilor adrenergici

Receptor	Localizare	Agonist	Sistem transductor	Mesageri secunzi	Efecte tisulare
α1	Mușchi netezi vasculari și viscerali	ADR ≥ NA	Proteină Gq ↓PLC (efect stimulator)	↑ IP3 + DAG, ↑ Ca^{2+}	➢ Vasoconstricție (piele, tract gastro-intestinal, rinichi, creier) ➢ Contractarea musculaturii netede (uretere, sfincter uretral, uter, mușchii ciliari ai ochiului - midriază) ➢ ↑ Gluconeogeneză ➢ ↑ Glicoliză
α1	Terminații pre-sinaptice, pancreas, plachete sangvine, glande salivare	ADR ≥ NA	Proteină Gi ↓ AC (efect inhibitor)	↓ AMPc	➢ ↓ Secreția de NA (în fanta sinaptică) ➢ ↓ Secreția de insulină ➢ ↑ Secreția de glucagon
β1	Inimă, rinichi, tract gastro-intestinal	ADR ≥ NA	Proteină Gs ↓ AC (efect stimulator)	↑ AMPc	➢ ↑ Activitatea cardiacă (efect cronotropic, inotropic și dromotropic pozitiv) ➢ ↑ Secreția de renină ➢ ↑ Secreția de grelină ➢ ↑ Lipoliza
β2	Mușchi netezi viscerali, bronhiole, ficat, mușchi scheletic	ADR >> NA			➢ Vasodilatație ➢ Bronhodilatație ➢ Relaxarea mușchiului detrusor și uterin ➢ Contractarea sfiecterului uretral ➢ ↓ Secreția de insulină ➢ ↑ Gluconeogeneza ➢ ↑ Glicoliza ➢ ↑ Lipoliza
β3	Țesut adipos	NA > ADR			➢ ↑ Lipoliza

Scanned with OKEN Scanner

9.8. Hormonii medulosuprarenali – efecte metabolice

Efectele metabolice ale hormonilor medulosuprarenali au ca scop eliberarea de molecule care constituie substrat energogen (glucoză, acizi graşi) din care să se poată genera rapid molecule de ATP. Acţiunea globală a catecolaminelor este **catabolizantă.** De asemenea, **adrenalina este principalul antagonist al insulinei.**

Astfel, hormonii medulosuprarenali acţionează:

I. La nivelul **metabolismului glucidic**
- Stimulează secreţia de glucagon şi **inhibă secreţia de insulină!**
- Stimulează glicogenoliza prin activarea fosforilazei hepatice

Ca urmare, efectul global la nivelul metabolismului glucidic este unul **hiperglicemiant**; se eliberează substratul celular al glicolizei (glucoza liberă) care este disponibilă pentru a genera un efect **energogen/calorigen**.

II. La nivelul **metabolismului lipidic-** stimulează mobilizarea triacilglicerolilor (în ţesutul adipos)
- Stimulează lipoliza prin activarea perilipinei şi a lipazei;
- Furnizează acizii graşi pentru a fi catabolizaţi în ţesuturile periferice.

Ca urmare, efectul global la nivelul metabolismului lipidic este de a furniza glicerol ca substrat gluconeogenetic precum şi acizi graşi pentru beta-oxidare, astfel că şi pe această cale se contribuie la efectul energogen/calorigen.

Efectele metabolice mediate în principal de adrenalină au ca rezultat creşterea consumului de oxigen şi deci producerea de energie (ATP) şi căldură la nivelul majorităţii ţesuturilor.

De reţinut este faptul că majoritatea acestor efecte diferite sunt direcţionate spre o finalitate comună, şi anume: **mobilizarea resurselor energetice şi trimiterea lor acolo unde organismul are nevoie de ele pentru a pregăti o acţiune (reacţie) rapidă la diverşi factori stresanţi** (tabelul 9.2.).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 9.2. Principalele efecte metabolice ale catecolaminelor

Efecte imediate	Efecte globale
Efecte fiziologice ↑ ritmului cardiac ↑ presiunii arteriale ↑ bronhodilatație	Creșterea aportului de oxigen la nivel muscular
Efecte metabolice globale ↑ degradarea glicogenului (la nivel muscular și hepatic) ↓ sinteza glicogenului (la nivel muscular și hepatic) ↑ gluconeogeneza (la nivel hepatic)	Crește concentrația de glucoză disponibilă ca substrat energogen
↑ glicoliza (la nivel muscular)	Crește sinteza de ATP la nivel muscular
↑ mobilizarea acizilor grași (la nivel de țesut adipos)	Crește concentrația de acizi grași liberi disponibili ca substrat energogen
↑ secreția de glucagon ↓ secreția de insulină	Acționează sinergic cu adrenalina
Efecte asupra metabolismului hidroelectrolitic ↓ filtrarea glomerulară și excreția de sodiu ↑ secreția de aldosteron	Crește tensiunea arterială

La nivel hepatic, fie glucagonul (eliberat ca răspuns la hipoglicemie), fie adrenalina (eliberată ca urmare a efectului factorilor de stres) generează un efect de maximizare a eliberării de glucoză în sânge.

La nivel muscular, adrenalina stimulează eliberarea de glucoză din glicogen și glicoliza pentru a furniza substratul pentru generarea de molecule de ATP necesare pentru contracția musculară (figura 9.12.).

Scanned with OKEN Scanner

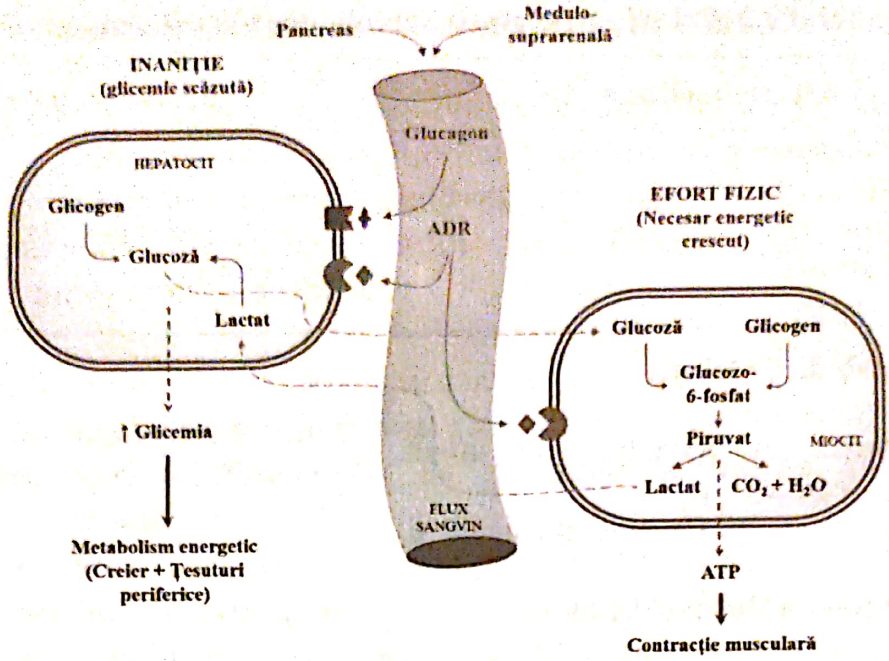


Figura 9.12. Efectul adrenalinei și respectiv glucagonului asupra depozitelor tisulare de glicogen

9.8.1. Adrenalina și efectul de amplificare biologicăla nivelul celulei hepatice

O singură moleculă de adrenalină inițiază, prin legarea de receptorul β adrenergic, o serie de reacții care vor determina scindarea a 10.000 de molecule de glucoză din glicogen și eliberarea lor în sânge, fenomen cunoscut sub numele de amplificare biologică (figura 9.13. și figura 7.14).

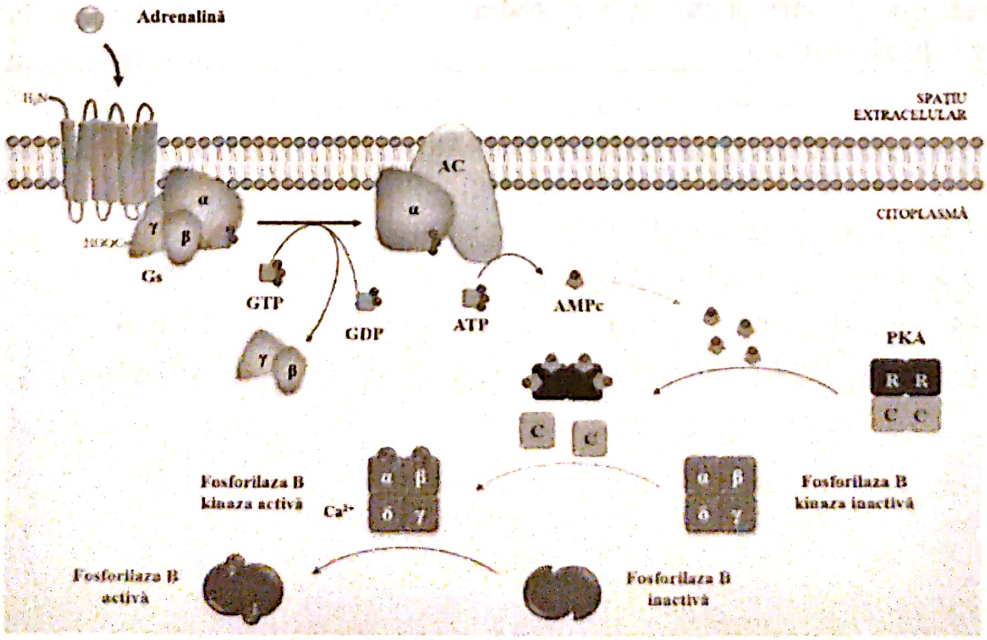


Figura 9.13. Fenomenul de amplificare biologică mediat de adrenalină

Scanned with OKEN Scanner

9.9. Tulburări de secreție ale glandelor medulosuprarenale

Feocromocitomul este o afecțiune malignă localizată la nivelul celulelor cromafine, caracterizată prin secreție masivă de catecolamine (în special noradrenalină). Numai 10% din tumorile medulosuprarenaliene sunt maligne.

Manifestările clinice ale feocromocitomului:

- Hipertensiune arterială rezistentă (95%);
- Anxietate, tremurături, pierdere ponderală;
- Tahicardie, uneori crize anginoase;
- Metabolism bazal crescut, uneori hiperglicemie;
- Crize de cefalee, transpirații, palpitații;
- Crize caracterizate de greață, dispnee, tulburări vizuale.

Diagnosticul de laborator se poate stabili pe baza determinării catecolaminelor, metanefrinelor, acidului vanilmandelic și creatininei urinare însoțite de determinări directe ale adrenalinei și noradrenalinei în sânge și urină.

Tratamentul este reprezentat de rezecția tumorii prin laparoscopie, cu administrarea prealabilă a unui blocant alfa-adrenergic.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

HORMONII TIROIDIENI

10.1. Istoricul descoperirii hormonilor tiroidieni

Tiroidologia – studiul glandei tiroide, este considerată a fi un nou domeniu al endocrinologiei, iar referințe privind bolile tiroidiene au fost semnalate încă din antichitate. În anul 650, medicul chinez Sun Ssu-Mo trata manifestările de guşă cu pulbere de moluşte uscate şi glandă tiroidă mărunțită. În anul 961, Abul Kasim, medicul personal al Califului El-Hakin din Cordoba, a descris prima biopsie cu acul şi prima tiroidectomie. Leonardo da Vinci a desenat primul portret ce înfățişa o femeie cu guşă tiroidiană (1500). În anul 1656, Eustachius a introdus termenul de „istm" pentru a descrie țesutul care uneşte cei doi lobi ai glandei tiroide iar medicul englez Thomas Wharton a fost cel care a dat denumirea glandei „*thyroid*", după forma specifică scuturilor antice greceşti. Abia în anul 1820 au fost inițiate primele tratamente cu iodură, după ce medicul francez Jean Francois Coindet a ajuns la concluzia că deficitul de iod cauzează guşa specifică şi a administrat iodură pacienților săi. În 1835 Robert Graves a descris la trei paciente simptomele clinice ale hipertiroidismului, ca sindrom ce cuprinde palpitații, guşă şi exoftalmie, iar medicul german Carl Adolph von Basedow a studiat în detaliu „guşa exoftalmică" (1848).

Treptat, a fost descoperită influența hormonilor tiroidieni asupra metabolismului bazal, prin lucrările de pionierat efectuate de Adolf Magnus Levy (1895) la Berlin. Anul 1909 a fost marcat de acordarea lui Theodor Kocher (Elveția) a Premiului Nobel în Fiziologie şi Medicină pentru întreaga sa activitate în domeniul fiziologiei, patologiei şi chirurgiei glandei tiroide. Observația sa, că prin rezecția totală a glandei rezultă o stare de „*cachexia strumiprivă*" a contribuit semnificativ la recunoaşterea faptului că tiroida este esențială pentru creşterea şi dezvoltarea normală a organismului. Rolul hotărâtor pe care îl au hormonii tiroidieni asupra morfogenezei a fost dovedit prin experimentele realizate în anul de 1914 de către anatomistul american J.F. Gudernatsch. Acesta a urmărit morfogeneza la amfibieni (*Rana temporaria*) sub acțiunea mai multor tipuri de extracte tisulare, provenite de la organe de mamifere şi a observat că diferențierea (metamorfoza) mormolocilor în broaşte s-a desfăşurat rapid numai în prezența extractului de glandă tiroidă, în timp ce alte extracte stimulau doar creşterea organismelor.

În acelaşi an (1914) E.C. Kendall a izolat forma cristalină a compusului iodurat din țesutul glandular tiroidian, pe care l-a denumit tiroxină. În 1917 acest compus a intrat în distribuție comercială în SUA, chiar dacă structura sa chimică a fost determinată mult mai târziu (1927) de către Sir Charles Harington şi George Barger.

În anul 1931, L. Loeb şi R. Bassett au extras şi purificat tireotropina (TSH) din glanda pituitară bovină iar în acelaşi an, cercetările efectuate de Aron van Caulaert şi J. Stahl au evidențiat că lipsa hormonilor tiroidieni stimulează iar excesul de hormoni inhibă secreția de TSH, deci au dovedit mecanismul de reglare prin *feedback* negativ al hormonilor tiroidieni. În anul 1952, J. Gross şi Rosalind Pitt-Rivers au identificat în glanda

Scanned with OKEN Scanner

tiroidă şi au sintetizat hormonul 3,5,3′-L-triiodtironina (T_3) care este metabolitul activ al tiroxinei (T_4), cu o acţiune biologică mult mai puternică.

Food and Drug Administration (FDA) din SUA a aprobat, în anul 1947, utilizarea propiltiouracilului (PTU) în tratamentul hipertiroidismului, după ce E.B. Astwood şi W.P. Vanderlaan au studiat şi testat mai mult de 300 de compuşi cu efect „antitiroidian".În anul 1970, A. Schally şi R. Guillemin au descoperit, independent unul de altul,acţiunea TRH (hormonul hipotalamic de eliberare a tireotropinei), în cadrul mecanismului complex de reglare a secreţiei de hormoni tiroidieni.

10.2. Glanda tiroidă

10.2.1. Aşezare anatomică şi generalităţi

Glanda tiroidă este situată în regiunea cervicală-anterioară, în loja tiroidiană,în partea antero-laterală a gâtului, pe faţa anterioară a părţii superioare a traheei, fiind astfel solidarizată cu mişcarea laringelui şi cu mişcările care au loc în deglutiţie. Tiroida este considerată cea mai mai mare glandă endocrină din organism, având o greutate de 20 – 25 g; este o glandă puternic vascularizată, fiind constituită din doi lobi dispuşi orizontal, situaţi de o parte şi de alta a laringelui şi legaţi printr-un istm (*isthmus*) (figura 10.1.).

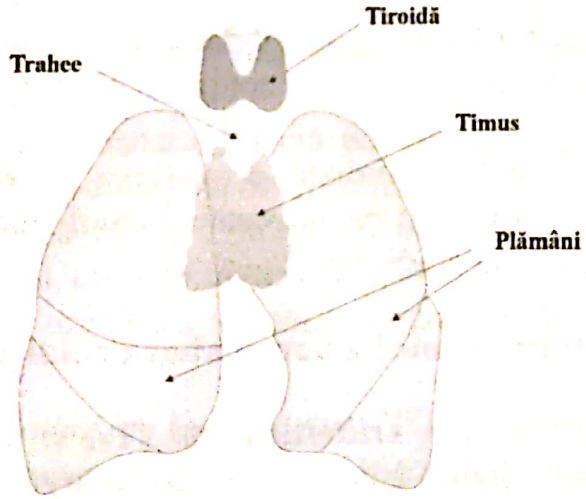


Figura 10.1. Localizarea anatomică a glandei tiroide;
raportat la tiroidă sunt prezentate glandele paratiroide

10.2.2. Structură histologică

La nivel microscopic, ţesutul tiroidian este constituit din formaţiuni sferice denumite **foliculi tiroidieni** – cu rol secretor, mărginiţi de un epiteliu cuboidal simplu compus din **celule foliculare**, care sintetizează principalul hormon tiroidian – tiroxina (figura 10.2.). Aceşti foliculi conţin un coloid

Scanned with OKEN Scanner

tiroidian, care abundă în proteine, în principal **tiroglobulină**- bogată în resturi de **tirozină** (peste 100 resturi de tirozil/moleculă).

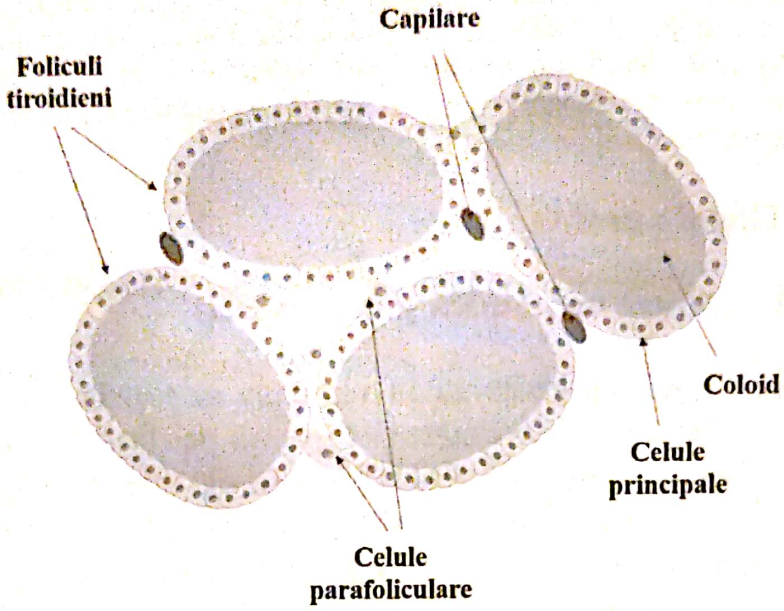


Figura 10.2. Țesutul tiroidian cu evidențierea celulelor secretoare de hormoni tiroidieni

Tiroglobulina (660.000 daltoni) este o glicoproteină iodată, formată din 4 lanţuri polipeptidice asociate, ce conţin în proporţie de 10 % glucide şi 0,3 – 0,5 % iod.

La nivelul țesutului tiroidian se regăsesc şi **celule parafoliculare, secretoare de calcitonină**, cu rol în metabolsimul calciului (vezi capitolul referitor la hormonii paratiroidieni).

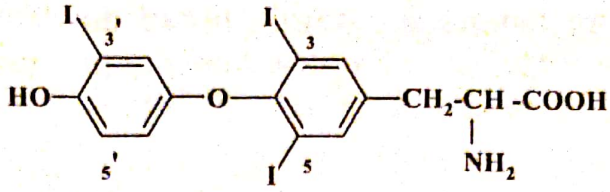
10.3. Structura chimică a hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni – **triiodtironina (T_3)** şi **tetraiodtironina (T_4-tiroxina)** - reprezintă singurii compuşi cu iod din organism (figura10.3.).

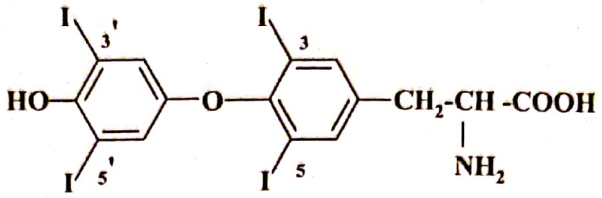
10.4. Biosinteza hormonilor tiroidieni

Biosinteza hormonilor tiroidieni este controlată direct de **TSH hipofizar** (hormonul tireotrop/tireostimulator sau hormonul stimulator al tiroidei) şi presupune biosinteza proteinei tiroidiene (tiroglobulina), bogată în resturi de tirozină, dar şi captarea iodului din organism şi concentrarea sa la nivelul tiroidei.

Scanned with OKEN Scanner



3',3,5 – triiodtironină (T_3)



3',5',3,5 – tetraiodtironină(T_4) sau tiroxină

Figura 10.3. Structile hormonilor tiroidieni

Biosinteza hormonilor tiroidieni propriu-zişiare loc în mai multe etape:

1. Acumularea iodurilor (I) în glanda tiroidă-se realizează prin **captarea iodurilor din sânge** printr-un mecanism de transport activ cu consum de ATP, împotriva gradientului de concentraţie al iodurilor, numit "pompa de iod"; transportorul responsabil de această concentrare este Na^+-K^+-ATPaza.

Percloratul şi tiocianatul inhibă activitatea acestui transportor deci blochează acumularea iodurilor la nivel tiroidian.

În această etapă foliculii tiroidieni concentrează I^- din sânge şi îl acumulează la nivelul coloidului tiroidian.Se remarcă faptul că, întreaga cantitate de iod din organism se concentrează, prin acest mecanism, la nivelul glandei troide.

2. Oxidarea iodurilor la iod activ ("I") este un proces enzimatic, ce se desfăşoară sub acţiunea *iodperoxidazei* (tiroperoxidaza):

$$H_2O_2 + 2I^- + 2H^+ \rightarrow 2\ "I" + 2H_2O$$

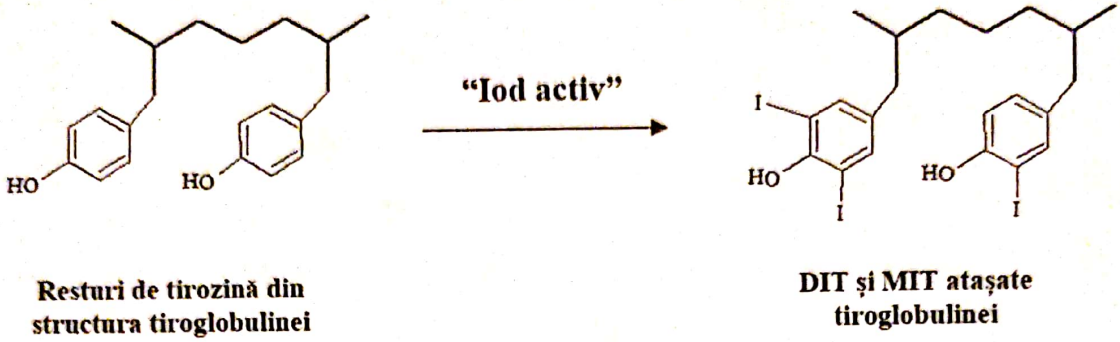
Peroxidul de hidrogen se formează intracelular sub acţiunea unei *oxidaze* NADPH dependente.

$$NADPH + H^+ + O_2 \rightarrow NADP^+ + H_2O_2$$

3. Iodurarea tirozinelor din lanţul polipeptidic al proteinei tiroglobulină care se biosintetizează în prealabil (în reticulul endoplasmic neted); aceasta ajunge prin exocitoză în coloidul din lumenul foliculului

Scanned with OKEN Scanner

tiroidian. Iodul activ iodurează resturile tirozil din lanțul polipeptidic al tiroglobulinei. În această etapăse formează cei doi **precursori** din biosinteza hormonilor tiroidieni: **monoiod-tirozina (MIT)** și **diiod-tirozina (DIT)** (figura 10.4.).



Resturi de tirozină din structura tiroglobulinei

DIT și MIT atașate tiroglobulinei

Figura 10.4. Formarea precursorilor din biosinteza hormonilor tiroidieni - monoiodtirozina (MIT), și diiodtirozina (DIT).

4. Condensarea precursorilor va genera **tironină** sub formă iodată **(T_3 și T_4)**:

$$DIT + MIT \rightarrow T_3 + \text{alanină}$$

$$DIT + DIT \rightarrow T_4 + \text{alanină}$$

Procesul de condensare este complex, la el participă și coenzimele nicotinice și are loc prin intermediul unor structuri semichinonice, cu formarea unor radicali liberi. Practic, are loc conjugarea resturilor tirozil adiacente.

În această etapă cei doi hormoni (T_3 și T_4) sunt încă ataşaţi de tiroglobulină.

5. Eliberarea în sânge, desprinderea hormonilor tiroidieni liberi de pe tiroglobulină, se face numai după stimularea de către TSH a celulelor foliculare. Acestea preiau cantităţi mici de coloid prin pinocitoză (endocitoză), hidrolizează T_3 şi T_4 din tiroglobulină şi secretă hormonii în sânge (figura 10.5.).

Rata de biosinteză a T_4 este de 80-100 µg/zi iar pentru T_3 este de 30-40 µg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

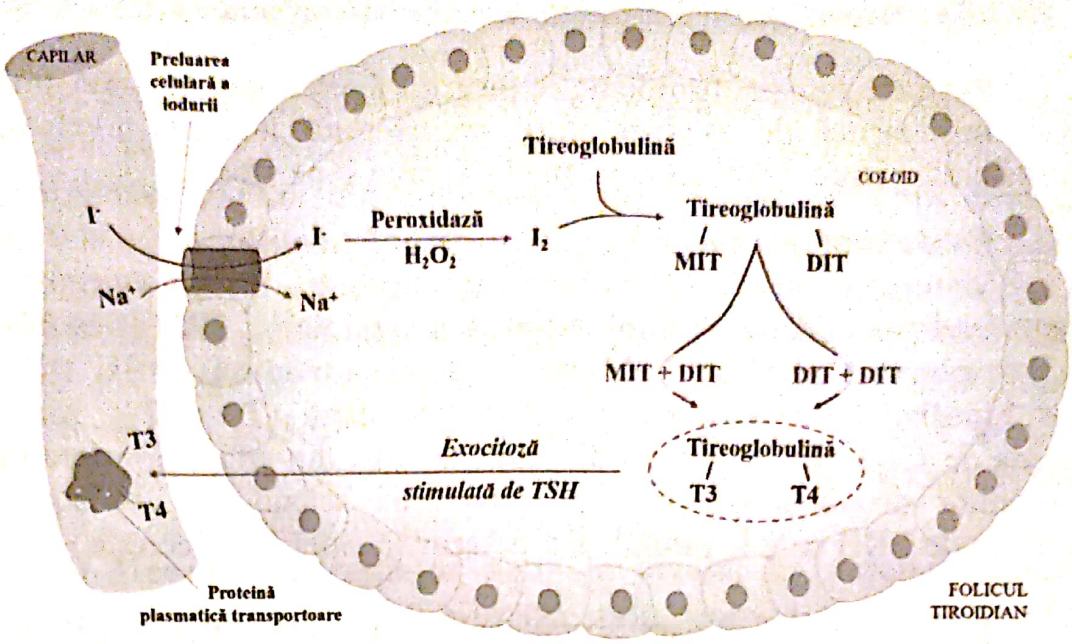


Figura 10.5. Schema simplificată a sintezei hormonilor tiroidieni (T_3 şi T_4) ilustrată la nivelul unui folicul tiroidian

10.5. Transportul sangvin al hormonilor tiroidieni

Hormonii T_3 şi T_4 eliberaţi în sânge, sunt substanţe nepolare şi circulă legaţi, în cea mai mare parte, de proteine transportoare specifice-*thyroxine-binding globulin (TBG)* şi *thyroxine-binding prealbumin* (TBPA), precum şi de serumalbumină.

TBG este o glicoproteină (50 000 daltoni) sintetizată în ficat iar expresia sa este reglată de diverşi factori hormonali: estrogenii cresc sinteza acestei proteine, iar androgenii şi glucocorticoizii o scad. **TBG** leagă aproximativ 70% din hormonii tiroidieni şi **are afinitate mai mare pentru T_4 decât pentru T_3**.

Hormonii tiroidieni legaţi de proteinele plasmatice sunt în echilibru cu hormonii liberi, activi din punct de vedere biologic. Fracţiunea liberă a T_4 (*free* T_4) reprezintă 0,05% din totalul T_4 seric iar fracţiunea liberă a T_3 (*free* T_3) reprezintă 0,5 % din totalul T_3 seric (de 10 ori mai mare!). Tiroxina (T_4) legată de proteine plasmatice serveşte ca "rezervor/depozit" al hormonului la nivel sangvin.

Valorile normale ale hormonilor tiroidieni la nivel plasmatic se încadrează în următoarele limite: T_4= 60 – 182 nmol/L, *free* T_4= 9 – 30 pmol/L, T_3= 1,2 – 3,2 nmol/L, şi *free* T_3= 3 – 8 pmol/L.

Scanned with OKEN Scanner

10.6. Reglarea biosintezei de hormoni tiroidieni

Reglarea funcției tiroidiene se face, cu foarte mare precizie, prin mai multe mecanisme de control, care se exercită atât la nivel central (hipotalamic și hipofizar) cât și la nivel sistemic și periferic.

I. Axa hipotalamus – hipofiză – glandă tiroidă

Sinteza și secreția de hormoni tiroidieni se află sub controlul unui sistem *feedback* negativ (retroinhibiție) la care participă **TRH (tireoliberina sau hormonul hipotalamic eliberator de tireotropină), TSH (tireotropina hipofizară)** și hormonii tiroidieni circulanți (T_3 și T_4). Sinteza și secreția de TRH este controlată de centri nervoși din creier prin intermediul hormonilor tiroidieni din plasmă. Nivelurile scăzute de T_3 stimulează formarea de TRH care la rândul său, determină sinteza și secreția hipofizară de TSH.

Secreția de TSH este stimulată de prezența TRH și inhibată de somatostatină (STH). TRH și somatostatina sunt neuropeptide secretate de hipotalamus. TSH acționează asupra tiroidei (pe calea AMPc) activând transportul iodului în tiroidă, organificarea iodului, endocitoza și hidroliza tireoglobulinei, și secreția de T_3 și T_4 în sânge. Creșterea nivelului plasmatic al hormonilor tiroidieni blochează aceste evenimente, atât prin acțiunea inhibitorie la nivelul hipotalamusului (*feedback* lung sau *feedback* lent), cât și prin inhibiția secreției TSH (*feedback* scurt sau *feedback* rapid). La acest mecanism reglator participă efectiv numai T_3, prezent ca atare în sânge sau care se formează prin deiodurarea T_4 (figura 10.6.).

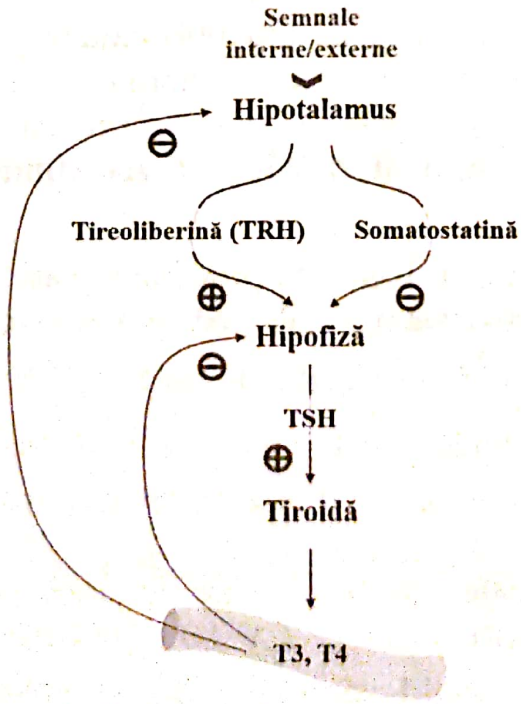


Figura 10.6. Schema reglării sintezei și secreției de hormoni tiroidieni prin axa hipotalamus – hipofiză – glandă tiroidă

Scanned with OKEN Scanner

II. Mecanismele de autoreglare tiroidiană independente de TSH

a) Mecanismul dependent de cantitatea de iod din alimentaţiese referă la capacitatea tiroidei de a-şi modula secreţia hormonală în funcţie de disponibilitatea iodului din alimentaţie, independent de TSH. Principala adaptare la o concentraţie redusă de iod în dietă este **sinteza intratiroidiană preferenţială de T_3 în loc de T_4.** În deficienţa de iod, tiroida secretă mai mult T_3 decât în mod normal, deoarece hormonul T_3 deşi este mai sărac în iod, este mai activ biologic.Pe de altă parte, o cantitate excesivă de iod administrată unei persoane cu eutiroidie determină o reducere iniţială în sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni, dar şi în transportul iodului, generarea de AMPc sau formarea peroxidului.

b) Mecanismul reglator activ la nivelul hormonilor tiroidieni circulanţi (T_3 şi T_4) se realizează prin **conversia extratiroidiană (periferică) a T_4 în T_3** (prin deiodurare), sub acţiunea unor factori nutriţionali (metabolici) sau hormonali.Spre exemplu, **în inaniţie** este favorizată **conversia T_4în rT_3**(*reverse* T_3- o formă inactivă, de catabolism)pentru a diminua arderile celulare şi consumul de materii energogene (figura 10.7.).

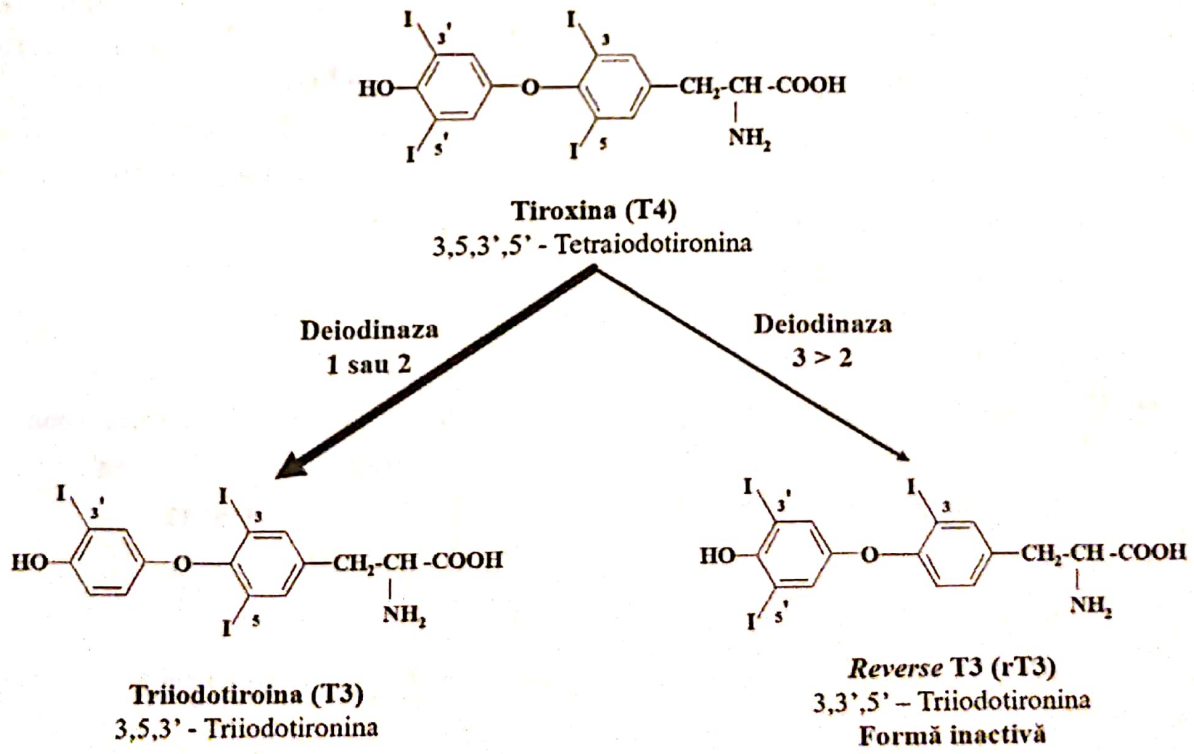


Figura 10.7.Conversia periferică a hormonului T_4 în T_3 (mai sărac în iod, dar mai activ biologic) şi în rT_3 (forma inactivă, de catabolism)

Scanned with OKEN Scanner

10.7. Catabolismul hormonilor tiroidieni

Catabolismul hormonilor tiroidieni implică **deiodurarea progresivă**la nivelul țesuturilor periferice (rinichi, ficat, mușchi) a hormonilor tiroidieni, proces la careparticipă 3 tipuri de **iodotironin-deiodinaze**(tipul I, II și III)ce constituie un sistem enzimatic dependent de $NADP^+$ și seleniu (figura 10.8.).

Rata de degradare a T_4 este de aproximativ 10% pe zi. Aproximativ 80% suferă deiodurare, cu formarea T_3 și rT_3 în procente echivalente. Restul de 20% este metabolizată prin conjugare cu acid glucuronic sau prin sulfoconjugare și eliminată prin bilă și prin urină. Degradarea T_3 se realizează prin deiodurare, mult mai rapid decât T_4 – aproximativ 75% pe zi. Astfel, timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) pentru T_4 este 6-7 zile iar pentru T_3 este 1,5 zile.

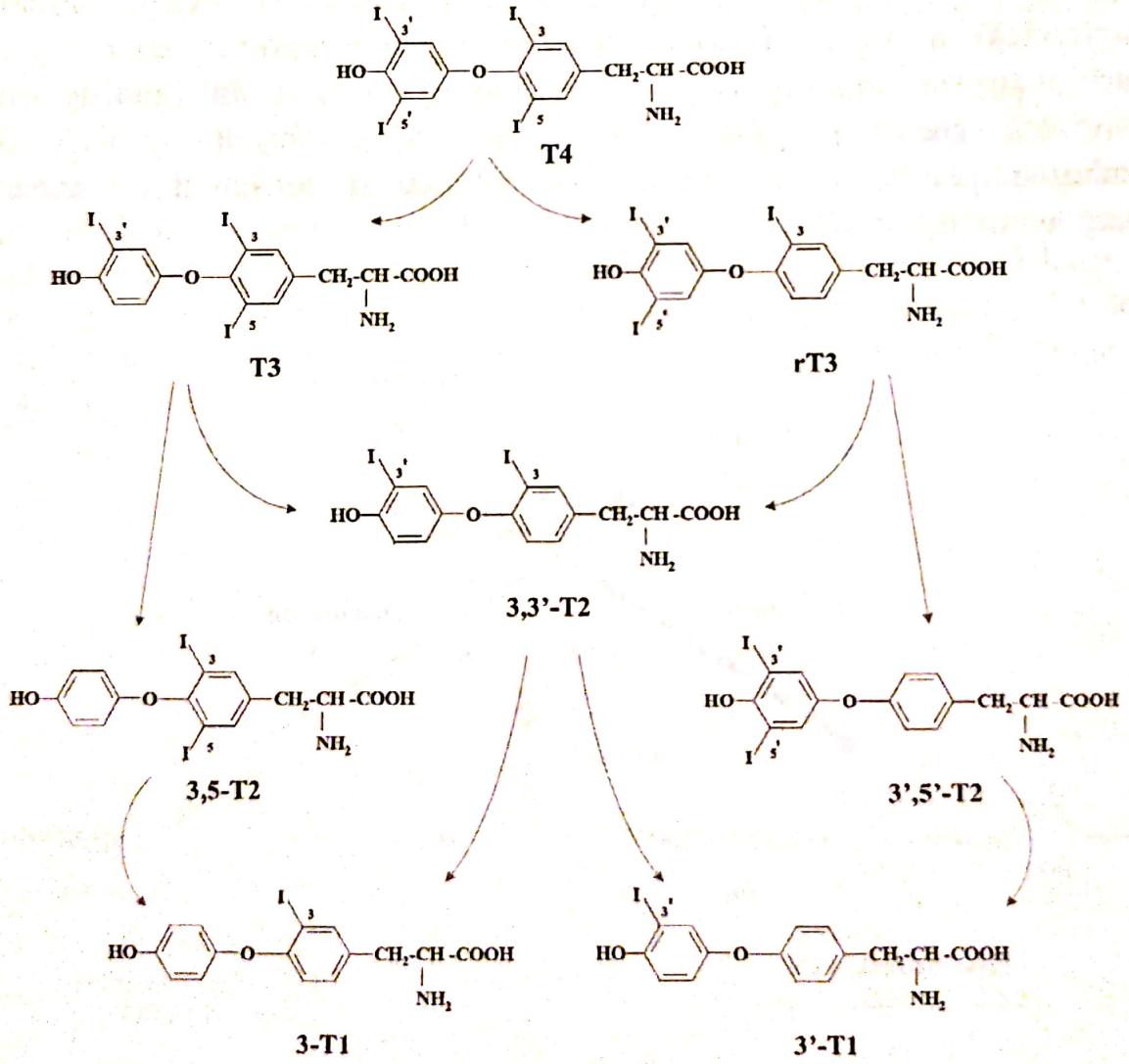


Figura 10.8. Deiodurarea progresivă a tetraiodtironinei (T_4)

Scanned with OKEN Scanner

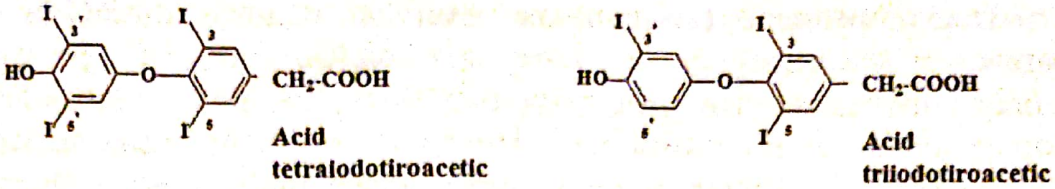


Figura 10.9. Produşii de catabolism ai hormonilor tiroidieni rezultaţi prin transaminare şi decarboxilare oxidativă

Prin transformări ale catenei laterale (transaminare şi decarboxilare oxidativă), T_4 şi T_3dau naştere la acizii triiodo- şi tetraiodotiroacetic (TETRAC), cataboliţi solubili excretabili prin urină (figura 10.9.).

10.8. Mecanismul biochimic de acţiune al hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni sunt captaţi la nivelul celulelor, traversând membrana plasmatică prin difuziune, datorită caracterului lor lipofil.Numai hormonii liberi (nelegaţi de proteine) pot pătrunde în celulele ţintă pentru exercitarea efectului biologic. Trebuie precizat faptul că la nivel celular acţionează numai hormonul T_3, de aceea T_4 este imediat convertit la T_3 în citoplasma celulelor ţintă. T_3 pătrunde în nucleu unde interacţionează cu receptorii nucleari specifici (*thyroid hormone receptor, TR*).

Receptorul activat sub formă de complex hormon-receptor (T_3-TR) se leagă de o secvenţă de ADN scurtă, specifică, din regiunea promotorului, denumită element de răspuns la hormon (*hormone response element,* HRE). În felul acesta complexul T_3-TR acţionează ca factor de transcriere, adică stimulează transcrierea anumitor gene, producerea ARNm specific şi deci, sinteza unor proteine/enzime specifice (figura 10.10.).

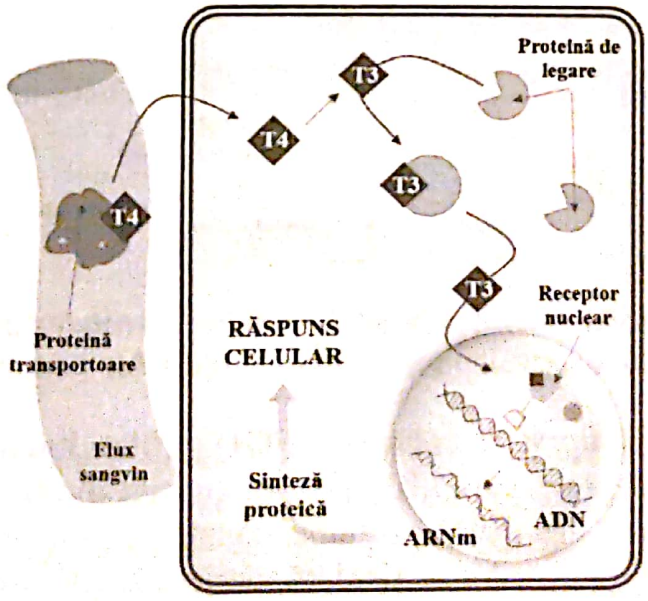


Figura 10.10. Mecanismul de acţiune al hormonilor tiroidieni în reglarea exprimării genelor

Scanned with OKEN Scanner

Deci, hormonii tiroidieni își exercită acțiunea direct **la nivel genomic,** prin legarea T_3 de receptorii nucleari specifici și reglarea exprimării unor gene. Prin acest mecanism, se explică multitudinea efectelor biologice ale hormonilor tiroidieni. Hormonii tiroidieni reglează metabolismul energetic, creșterea și dezvoltarea organismului, deci influențează funcțiile vitale ale organismului.

O particularitate interesantă a acestui mecanism de acțiune este interrelația dintre hormonii tiroidieni și vitamina A: la nivel nuclear, *thyroid hormone receptor* (TR) interacționează cu receptorul X retinoid (*9-cis retinoic acid receptor,* RXR). Se formează deci un heterodimer care se leagă de ADN și activează HRE specific pentru hormonii tiroidieni (figura 10.11.). Astfel, vitamina A este necesară pentru exercitarea acțiunii hormonilor tiroidieni.

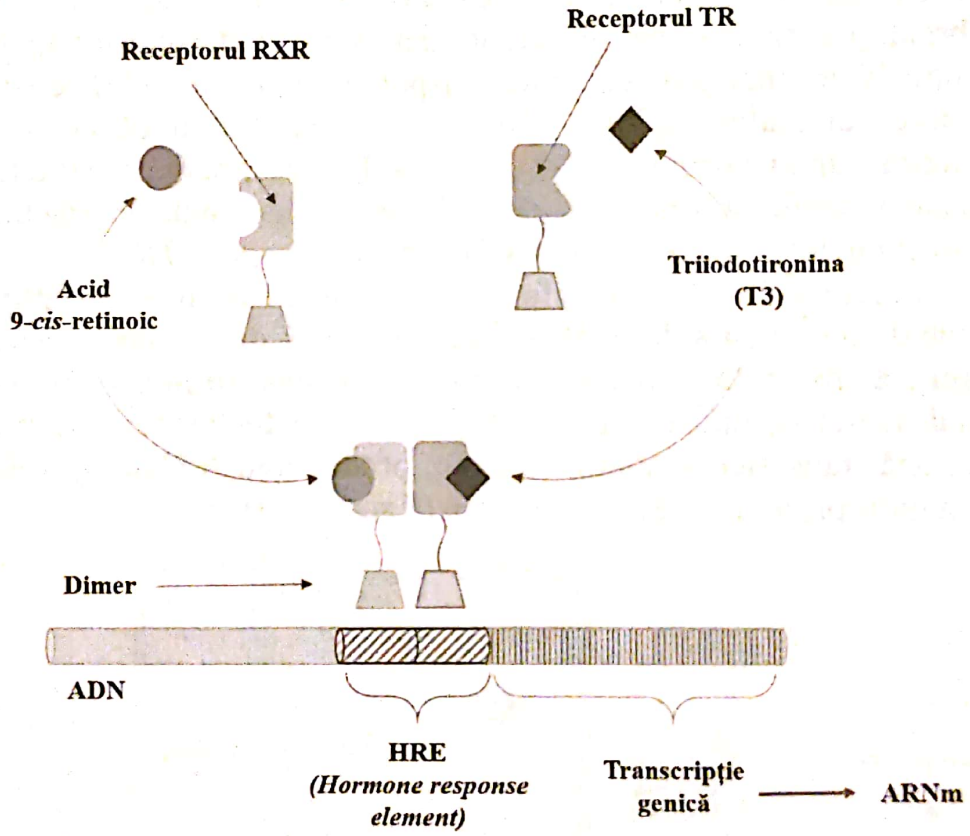


Figura 10.11. Interrelația dintre hormonii tiroidieni și vitamina A în mecanismul de reglare a exprimării genice (TR- *thyroid hormone receptor*)

Există două tipuri de **receptori (TR) pentru hormonul T_3** și anume: alfa - α1, α2 și beta - β1, β2, β3, fiecare cu mai multe variante apărute în urma maturării ARNm. Sunt proteine constituite din 410-514 aminoacizi (47-58 kDa), cu o distribuție tisulară variabilă. De exemplu TRα1 sunt exprimați în țestutul cardiac și în mușchi scheletic, țesut adipos brun și la nivel osos.TRα2 și α3 sunt puternic exprimați în mușchi scheletic, creier și

Scanned with OKEN Scanner

rinichi. TRβ1 se găseşte în inimă, rinichi, ficat şi creier. Schimbările în structura TRβ1 care pot să apară în urma unor mutaţii pot produce rezistenţa celulelor la hormonii tiroidieni. TRβ2 se găsesc numai la nivelul hipofizei şi hipotalamusului.

10.9. Efectele hormonilor tiroidieni la nivel celular şi metabolic

Reglarea expresiei genice de către T_3 determină o serie de efecte biologice vitale precum **creşterea tisulară, maturarea creierului, stimularea calorigenezei sau a consumului de O_2 prin stimularea enzimei Na^+/K^+ ATP-azei (pompa de sodiu)** în aproape toate ţesuturile, precum şi efecte specifice asupra mai multor aparate şi sisteme (figura 10.12.).

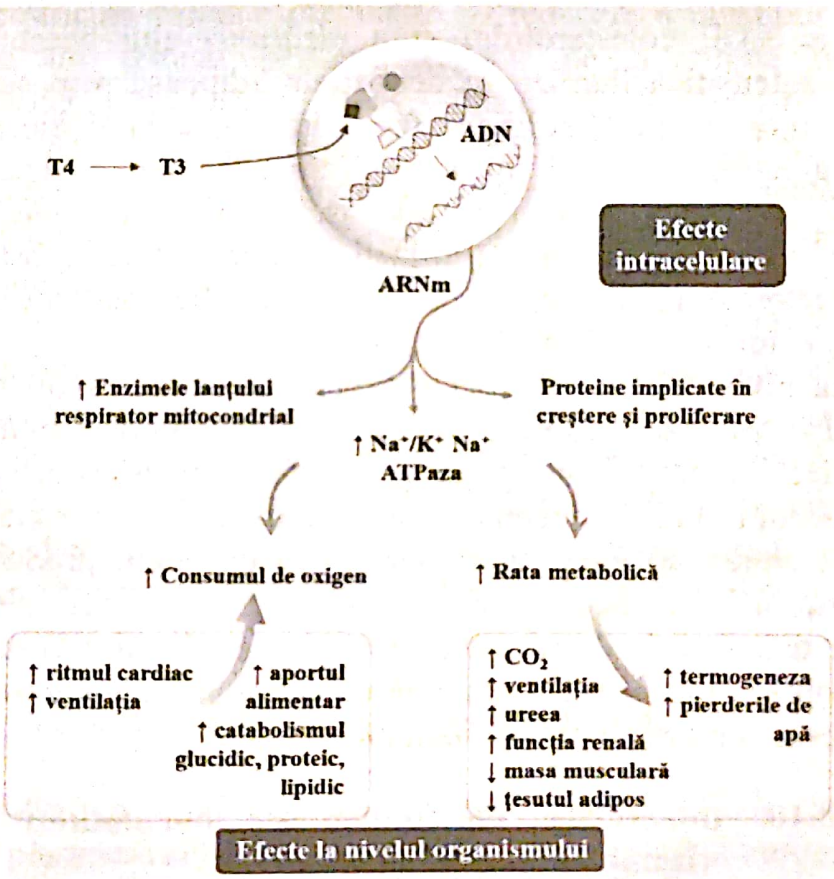


Figura 10.12. Schema generală privind efectele biologice ale hormonilor tiroidieni la nivel celular şi la nivelul întregului organism

Astfel, acţiunea primară a T_3 prin intermediul receptorului nuclear (TR) are ca rezultat o **creştere a sintezei de Na^+/K^+-ATPază** (pompa de sodiu), prezentă în fiecare celulă, funcţionarea sa fiind principalul consumator de ATP. Complexul hormon-receptor (T_3-TR) interacţionează şi cu gene mitocondriale stimulând transcrierea acestora, deci **stimulează metabolismul oxidativ celular**.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul proteic este stimulat sub acţiunea hormonilor tiroidieni, prin stimularea sintezei proteice (în ansamblu) dar şi a sintezei unor enzime necesare procesului de catabolism.

La nivelul **metabolismului glucidic**, hormonii tiroidieni determină o intensificare a glicogenolizei şi a gluconeogenezei hepatice, favorizând totodată absorbţia glucozei la nivel intestinal. Hormonii T_3 şi T_4 influenţează metabolismul glucidic în ţesutul muscular şi adipos pe calea reglării transcripţionale a transportorului specific GLUT4, fiind favorizată captarea şi utilizarea intracelulară a glucozei. De aceea, în hipertiroidism poate să apară o înrăutăţire a controlului glicemic la persoanele cu diabet zaharat.

Metabolismul lipidic este stimulat de hormonii tiroidieni în toate etapele, prin creşterea sintezei şi degradării trigliceridelor, creşterea sintezei şi degradării colesterolului (în special prin creşterea numărului de receptori hepatici ai LDL colesterolului şi a *clearance*-ului acestuia). Hormonii tiroidieni intensifică lipoliza în depozitele adipoase prin sensibilizarea la acţiunea altor agenţi lipolitici cum sunt catecolaminele, hormonul de creştere, glucocorticoizii şi glucagonul (efect dependent de ţesut). Hormonii tiroidieni determină modificări ale permeabilităţii membranelor mitocondriale pentru acizii graşi (utilizaţi preferenţial ca substrat energetic), având ca rezultat un efect calorigen; 30% din eliberarea (consumul) energiei stocate în celulă este reglată de hormonii tiroidieni.

La nivel celular, T_3 controlează metabolismul oxidativ, mai ales în mitocondrii, prin stimularea respiraţiei şi fosforilării oxidative (formarea ATP), deci exercită un efect energizant, manifestat prin creşterea metabolismului bazal, a consumului de oxigen şi a oxidărilor celulare (excepţie: creier, testicule, uter). Hormonii tiroidieni produc şi modificări ale permeabilităţii membranelor celulare şi nucleare pentru diferitele substrate necesare în biosinteza proteică, iar de aici rezultă efectul lor somatotrop – controlează, împreună cu hormonul somatotrop, creşterea şi diferenţierea celulară, încă din viaţa intrauterină.

10.10. Interrelaţii metabolice ale hormonilor tiroidieni cu vitaminele şi alţi hormoni

Datorită interrelaţiei dintre hormonii tiroidieni şi **vitamina A** în mecanismul de reglare a exprimării genelor, hormonii tiroidieni măresc necesarul de vitamine liposolubile (vitamina A)consecutiv stimulării proceselor metabolice. De aceea, o hiperfuncţie tiroidiană poate genera apariţia unor hipovitaminoze A, D şi E.

Hormonii tiroidieni modulează numărul **receptorilor adrenergici** şi influenţează astfel răspunsul organismului la acţiunea adrenalinei şi noradrenalinei.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele hormonilor tiroidieni asupra dezvoltării fetale şi postnatale (efect somatotrop) par a fi datorate capacităţii hormonilor tiroidieni de a activa transcrierea genei hormonului de creştere hipofizar (**GH**) şi a genei **NGF** (*nerve growth factor*).

Interacţiunea dintre **glanda tiroidă şi ţesutul adipos** este deosebit de importantă pentru menţinerea greutăţii corporale şi pentru păstrarea unui echilibru energetic optim.La pacienţii sănătoşi, **ritmul circadian de secreţie** a **TSH-ului** şi **leptinei** sunt suprapuse. Experimental, administrarea subcutanată a leptinei conduce la o scădere semnificativă a secreţiei de TSH indusă de inaniţia prelungită. Aceste rezultate indică faptul că leptina are un efect de reglare asupra secreţiei de TSH. În consecinţă, leptina, în doze fiziologice, poate creşte parţial nivelul hormonilor tiroidieni circulanţi, efect ce apare ca o consecinţă a restricţiei calorice prelungite. O reducere a nivelului de leptină acţionează ca un semnal periferic capabil de a inhiba direct, axa hipotalamo-hipofizaro-tiroidiană. Această funcţie, fiind exercitată la nivelul hipotalamusului prin înhibarea secreţiei de TRH ar fi una evolutiv-ancestrală, ce a avut ca scop economisirea energiei în condiţii de deficit alimentar.

Interrelaţia tiroidă – ţesut adipos a fost investigată într-o multitudine de studii clinice, la pacienţi cu obezitate, la care s-a evidenţiat o corelaţie pozitivă între indicele de masă corporală (IMC) şi TSH plasmatic. Variaţii mici ale nivelului de TSH, chiarşi în intervalul normal de referinţă, au consecinţe negative asupra greutăţii corporale, şi un impact negativ asupra biomarkerilor metabolici şi cardiovasculari. S-a observat că nivelurile serice de TSH la pacienţii obezi se normalizează după scăderea în greutate care rezultă fie din diete hipocalorice, fie prin chirurgia bariatrică, iar TSH-ul crescut este un răspuns adaptativ al axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene la creşterea în greutate.

10.11. Tulburări de secreţie ale glandei tiroide

Eutiroidia reprezintă funcţia normală a glandei tiroide, caracterizată printr-un nivel plasmatic al hormonilor tiroidieni şi al TSH în limite normale.

Hormonii tiroidieni sunt necesari pentru creşterea şi dezvoltarea normală a organismului şi esenţiali pentru dezvoltarea şi funcţionarea normală a SNC. În timpul vieţii intrauterine, începând de la 3 luni de sarcină, tiroida devine funcţională, activitatea ei fiind controlată prin axa hipotalamo-hipofizară.

Insuficienţa tiroidei fetale se însoţeşte de retard mintal sever, ireversibil. De aceea, **la copil, hipotiroidismul** determină tulburări neurologice grave cunoscute sub numele de **cretinism**- manifestate prin retard mintal sever, ireversibil, şi creştere deficitară.

Scanned with OKEN Scanner

La adult,disfuncţiile tiroidiene sunt printre cele mai comune şi răspândite boli ale glandelor endocrine. **Hipotiroidismul la adulţi** este asociat cu un spectru larg de simptome reunite sub numele de **mixedem**- asociat cu guşă, se manifestă prin metabolism bazal scăzut, retenţie hidrosalină, hipotermie, tendinţă de îngrăşare. De asemenea, hiporeflexia, depresia, somnolenţa sunt descrise frecvent în mixedem. La nivel observaţional, mai sunt vizibile şi următoarele caracterstici ale mixedemului: părul este uscat, aspru, sprâncenele sunt subţiate, apare edemul periorbital iar pielea feţei este uscată.

Bolile tiroidei sunt favorizate de factori geoclimatici, cel mai important fiind deficitul de iod, deoarece pentru funcţia sa normală, tiroida are nevoie de acesta. Într-adevăr, în anumite regiuni (endemice) iodul se găseşte în cantităţi scăzute atât în apă cât şi în sol şi, ca o consecinţă, în produsele alimentare de origine animală şi vegetală. Deci iodul este insuficient şi în organismul celor care trăiesc în acele regiuni. În România, în trecut, se manifesta **guşa endemică determinată de o dietă deficitară în iod**. De aceea, s-au instituit măsuri de suplimentare ale unor alimente (sarea, uleiul) cu iod. De fapt, în cazul unui deficit de iod glanda tiroidă se „forţează" să capteze iodul din circulaţie şi de aceea îşi măreşte volumul (figura 10.13.).

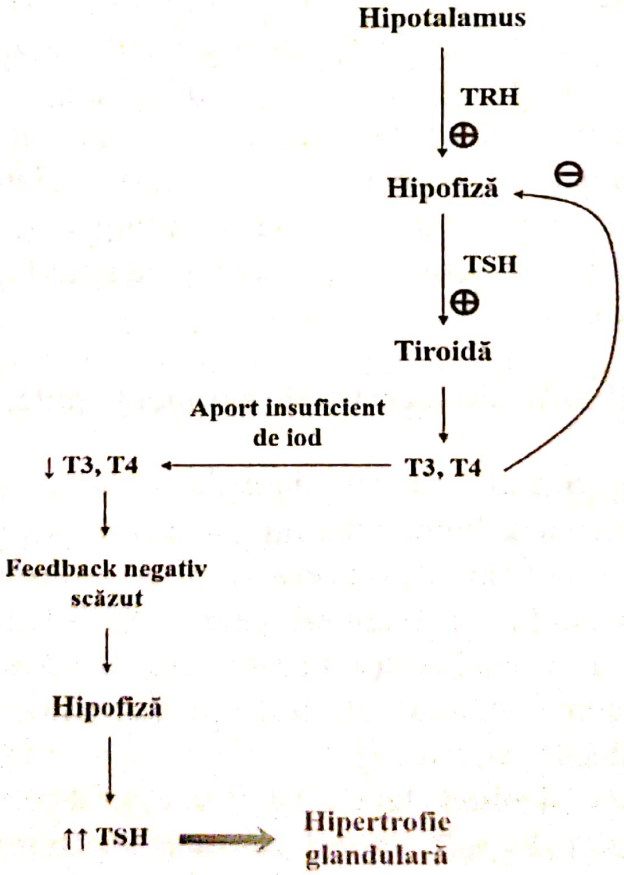


Figura 10.13. Apariţia hipertrofiei tiroidiene (guşă) ca rezultat al dereglării axei hipotalamus – hipofiză – tiroidă asociată cu deficitul de iod

Scanned with OKEN Scanner

Guşa endemică defineşte o creştere de volum a glandei tiroide, cu apariţie endemică în anumite zone geografice. De fapt este vorba de un proces morbid care predomină în glanda tiroidă, dar care interesează în acelaşi timp întregul organism. De aceea profesorul Ştefan Milcu a propus înlocuirea termenului de guşă endemică cu acela de *distrofie endemică tireopată*. Termenul de *distrofie* reflectă tulburările complexe care apar în diverse aparate şi sisteme; termenul de *endemică* arată extinderea bolii la un număr mare de locuitori din anumite zone geografice; termenul*tireopată* arată că boala este generată de tulburări care încep la nivelul tiroidei.

Boala este răspândită pe toate continentele (figura 10.14.). În ţara noastră este întâlnită în zonele submuntoase şi de dealuri, dar nu lipseşte nici în celelalte regiuni, dacă există factorii geografici guşogeni.

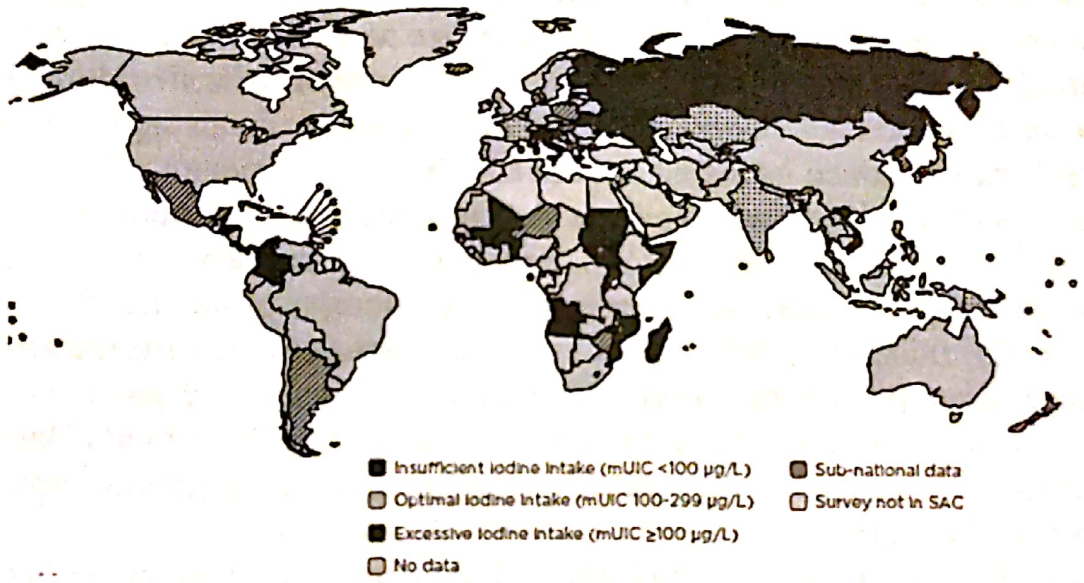


Figura 10.14. Distribuţia la nivel global a statusului nutriţional de iod (date *Iodine Global Network*, 2017)

In plus, în epoca modernăa crescut riscul dezvoltării **cancerului tiroidian** deoarece a crescut nivelul de iradiere a populaţiei cu doze aparent inofensive de radiaţii, cum este cazul razelor X folosite în diagnostic şi terapie.

TSHevaluat la nivel sistemiceste un parametru foarte specific şi sensibil pentru controlul funcţiei tiroidiene, dar şi pentru detectarea sau excluderea unor afecţiuni ale axei hipotalamo-hipofizar-tiroidiene. Determinarea **TSH plasmatic** reprezintă testul iniţial în diagnosticul afecţiunilor tiroidiene.

Hipotiroidismul subclinic, definit ca o stare cu o concentraţie normală a hormonilor tiroidieni liberi T_3 şi T_4 dar cu TSH crescut, este mult

Scanned with OKEN Scanner

mai frecvent la femei, mai ales după menopauză şi în asociere cu înaintarea în vârstă.

La **adulţi, hipotiroidismul** are legătură cu bolile cardiovasculare şi este deseori asociat cu creşterea colesterolului total, fracţiunii LDL şi trigliceridelor serice.

Tiroidita Hashimoto este o afecţiune autoimună care determină distrucţia treptată a glandei tiroide. Iniţial nu există simptome; acestea apar treptat (uneori guşă, simptome asociate hipotiroidismului – creştere ponderală,depresie, etc); în timp, poate să apară riscul de limfom tiroidian. Cel mai adesea, tiroidita Hashimoto afectează femei între 30 şi 60 de ani şi fumători.

Hipertiroidismul se manifestă prin două sindroame principale: boala***Basedow – Graves*** şi **boala *Plummer***. Cauza hipertiroidismului din boala Graves o reprezintă autoanticorpii pe care organismul îi generează împotriva receptorilor pentru TSH, ceea ce determină glanda tiroidă să producă o cantitate mai mare de T_4 şi T_3. **Adenomul toxic tiroidian (boala Plummer)** se caracterizează prin formarea unei tumori benigne în glanda tiroidă, care produce intensiv hormoni tiroidieni.

Simptomele generale pentru hipertiroidism sunt: creşterea metabolismului bazal - determinând vasodilataţie cutanată, hipertensiune, tahicardie, hiperexcitabilitate, agitaţie, astenie, insomnie, creşterea apetitului, pierdere ponderală, miopatie (slăbiciune musculară), osteoporoză. Este intensificată termogeneza şi apar fenomene comparabile cu cele ce se pot observa în timpul unui exerciţiu muscular intens pe o zi călduroasă. În **boala Basedow** apar fenomene oftalmice specifice: exoftalmie (datorită edemului orbitelor), expresie fixă, anxioasă.

Tireotoxicoza este sindromul clinic datorat unui exces de hormoni tiroidieni de orice geneză (determinat fie de creşterea funcţiei tiroidiene, fie de distrucţia parenchimului tiroidian ori de aportul exogen de hormoni tiroidieni). Termenul tireotoxicoză este preferabilhipertiroidiei, pentru că nu orice exces de hormoni tiroidieni înseamnă obligatoriu o hiperfuncţie a glandei tiroide.Prevalenţa tireotoxicozei este de aproximativ 0,5–2% din populaţie, cu o predominare netă la femei (10 femei pentru 1 bărbat).

Terapia afecţiunilor glandei tiroide. Mecanisme biochimice de acţiune ale moleculelor anti-tiroidiene

În terapia bolii Basedow-Graves se utilizează molecule care diminuează sinteza şi eliberarea hormonilor tiroidieni, acţionând în principal la două niveluri:

- inhibiţia (TPO) tiroid peroxidazei ceea ce permite inhibiţia oxidării iodului, a etapei de iodurareşi deci a sintezei endogene de hormoni tiroidieni;

Scanned with OKEN Scanner

- inhibiția conversiei T_4în T_3(mai activ din punct de vedere metabolic).

Moleculele cu efect antitiroidian sunt molecule simple (tionamide), ce conțin o grupare sulfhidril, grevată pe o structură de tiouree, care este implicată într-un heterociclu.

Propiltiouracilul (6-propil-2-tiouracil), metamizolul (1-metil-2-mercaptoimidazol) și carbimazolul (analog de metamizol) sunt cele mai cunoscute și utilizate medicamente antitiroidiene. Aceste molecule sunt concentrate la nivel tiroidian, în contra gradientului de concentrație și inhibă astfel tireoperoxidaza, blocând deci iodurarea resturilor de tirozină din structura tireoglobulinei.

În plus, moleculele antitiroidiene prezintă și alte efecte; astfel, propiltiouracilul, dar nu metamizolul sau carbimazolul, blochează conversia T_4 în T_3 la nivel tiroidian dar și în țesuturile periferice. De asemenea, medicamentele antitiroidiene pot manifesta efecte imunosuprasive, astfel că determină reducerea nivelului de anticorpi contra receptorului TSH; se înregistrează și o reducere a sintezei de receptori ai IL2 și IL6 sau reducerea sintezei de moleculă de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1). Aceste molecule induc apoptoza limfocitelor localizate intratiroidian și activează celulele T intratiroidiene.

De asemenea, numeroase alte molecule farmacologic active interferă cu sinteza hormonilor tiroidieni:

- dopamina, somatostatina și glucocorticoizii inhibă secreția de TSH și reduc nivelul de T_3 și T_4;
- amiodarona, glucocorticoizii și propranololul inhibă conversia T_4 în T_3;
- salicilații, fenitoina, carbamazepina, inhibă legarea hormonilor la nivelul proteinelor serice transportoare;
- fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina, rifampicina stimulează metabolismul iodotironinelor;
- estrogenii, clofibratul, opioidele cresc concentrația proteinelor de legarea a toroxinei;
- androgenii, glucocorticoizii scad concentrația proteinelor de legare a tiroxinei.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

HORMONII CORTICOSUPRARENALI

11.1. Istoric

Cele mai vechi informaţii despre glandele corticosuprarenale datează din 1550; Leonardo da Vinci a fost primul care le-a desenat, fără a le denumi iar Bartolomeo Eustachius a realizat prima lor descriere anatomică. În 1849 a fost descrisă pentru prima data insuficienţa corticosuprarenală cronică de către Thomas Addison, iar Charles-Édouard Brown-Séquard a demonstrat în 1856 rolul vital al suprarenalelor.

Existenţa axei hipofizo-corticosuprarenale a fost demonstrată de H.J. Smith în 1930, iar Harris în 1948 a descoperit prezenţa unui factor hipotalamic care stimulează sinteza ACTH-ul. În 1955 a fost sintetizat aldosteronul, iar evidenţierea capacităţii antiinflamatorii a cortizonului a deschis o nouă eră în tratamentul multor afecţiuni cronice.

Hormonii corticosuprarenali fac parte din categoria hormonilor cu structură steroidică. Hormonii steroizi sunt derivaţi ai unor structuri cu 17, 18, 19 şi 21 atomi de carbon (figura 11.1.).

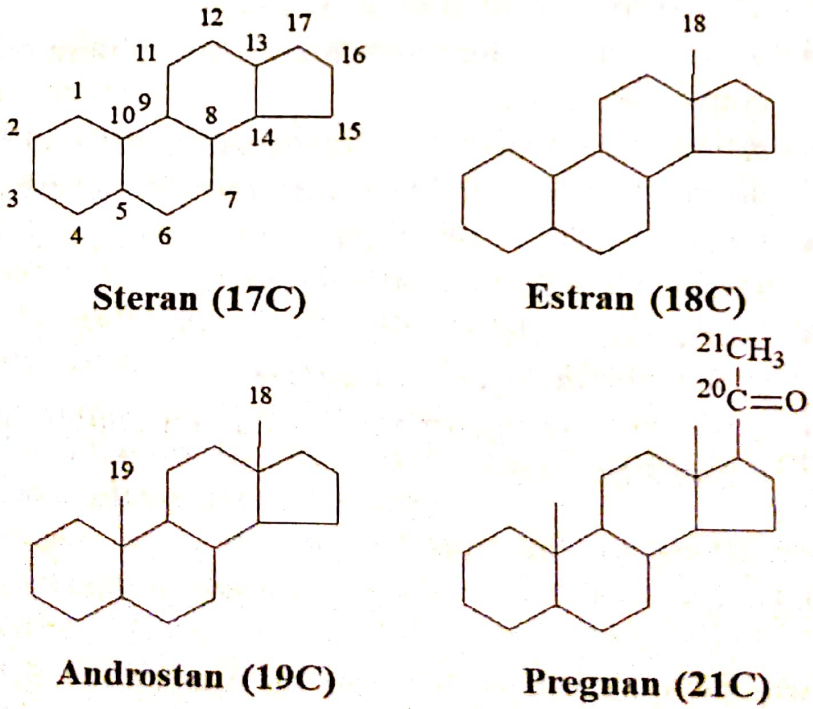


Figura 11.1. Principalele structuri de bază ale hormonilor steroizi

Scanned with OKEN Scanner

11.2. Glandele suprarenale – structură histologică şi funcţie secretorie

Regiunea corticală a glandelor suprarenale este constituită din trei zone, care secretă un număr mare de compuşi steroidici cu funcţii biologice variate (figura 11.2.).

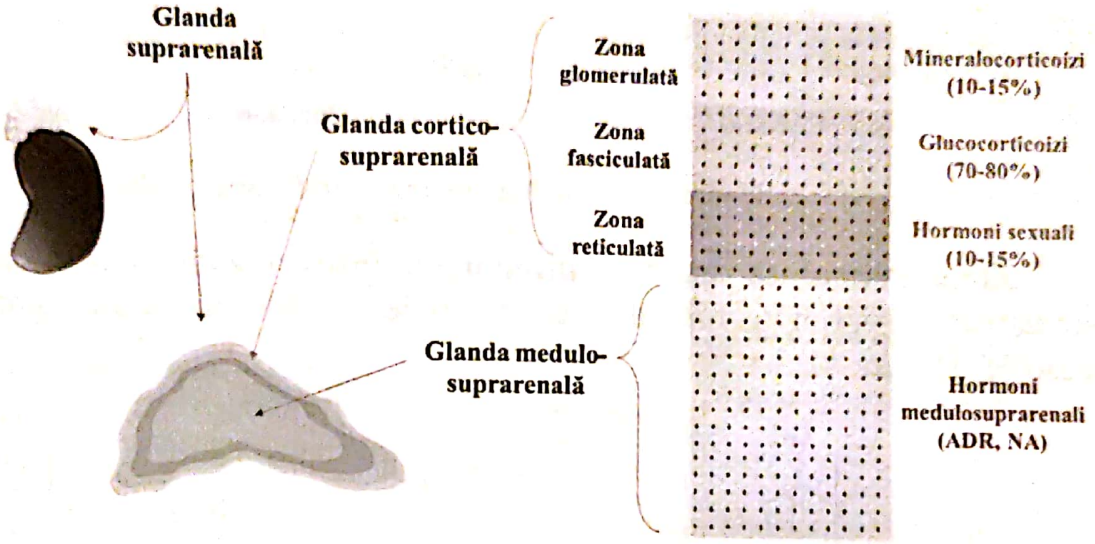
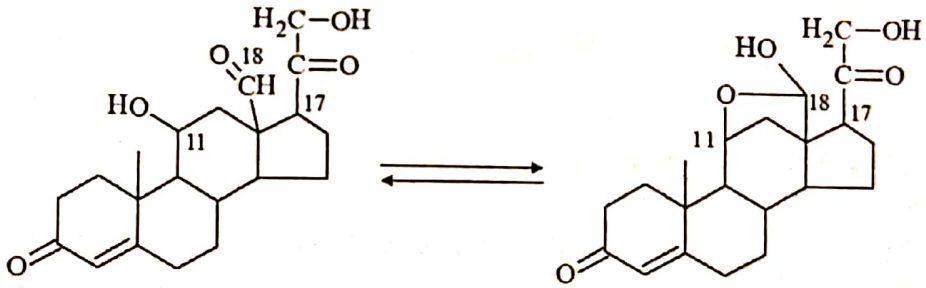
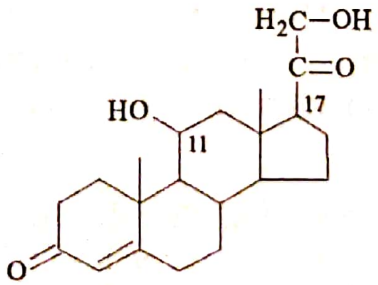


Figura 11.2. Structura histologică a glandelor suprarenale

Zona glomerulată secretă în principal aldosteron - hormon cu proprietăţi de mineralocorticoid şi secundar, corticosterona (figura 11.3.a şi b).



a)



b)

Figura 11.3. Structura chimică a hormonilor secretaţi de zona glomerulată (a) aldosteronul (cele două forme, aldehidică şi semiacetalică) (a) şi corticosterona (b)

Scanned with OKEN Scanner

Zona fasciculată secretă hormonii glucocorticoizi-*cortizol* şi cortizon (figura 11.4.).

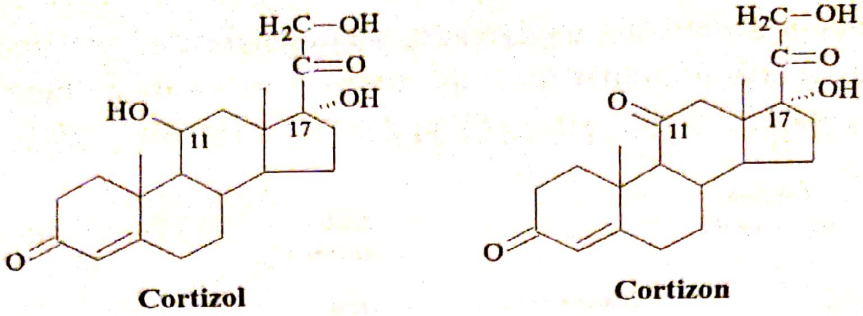


Figura 11.4. Structura chimică a cortizolului şi cortizonului

Zona reticulată secretă hormoni cu însuşiri androgenice dar şi compuşi cu proprietăţi foliculinice, de unde şi denumirea de „gonadă accesorie" (figura 11.5.).

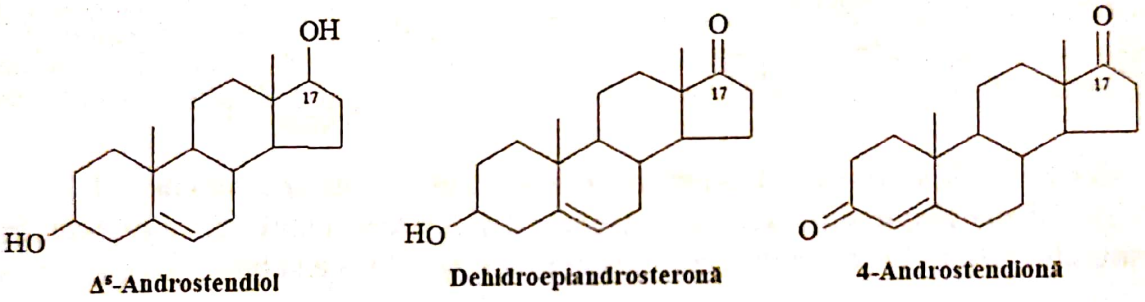


Figura 11.5. Structura chimică acorticoizilorsexuali

11.3. Steroidogeneza

Procesul de steroidogeneză porneşte de la colesterol; toate categoriile de hormoni steroidici (corticosteroizii, hormonii sexuali masculini dar şi cei feminini) se sintetizează pornind de la acelaşi precursor biosintetic; sinteza se desfăşoară prin etape comune, cu generarea de pregnenolonă şi respectiv progesteronă. După această fază, transformarea are loc individualizat, în funcţie de echipamentul enzimatic local (individualitatea enzimatică) de la nivelul glandei la care ne referim (figura 11.6., figura 11.7).

Steroidogeneza este iniţiată de la colesterol; proteina StAR *(steroidogenic acute regulatory protein*) facilitează un flux rapid de colesterol la nivel mitocondrial. P450scc mitocondrial (*cholesterol side-chain cleavage enzime*) cunoscută şi sub numele de20-desmolază, scindează catena laterală a colesterolului pentru a produce pregnenolona (C21).

Scanned with OKEN Scanner

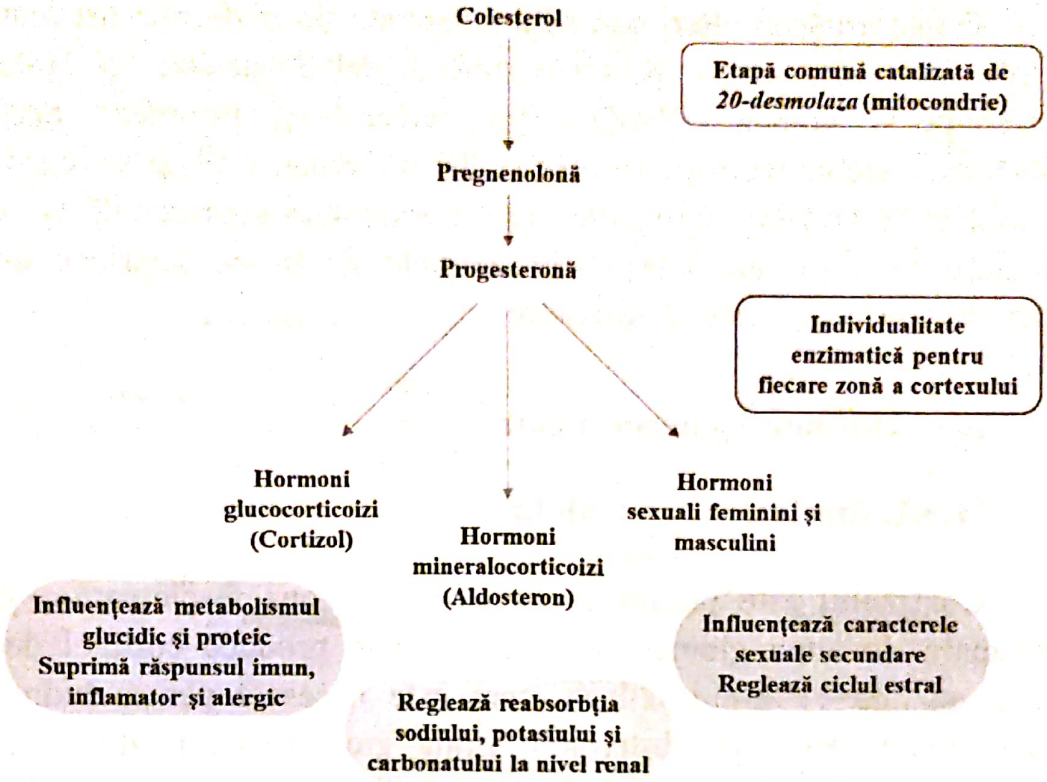


Figura 11.6. Schema generală de biosinteză a hormonilor steroidici; principalele efecte ale hormonilor steroidici

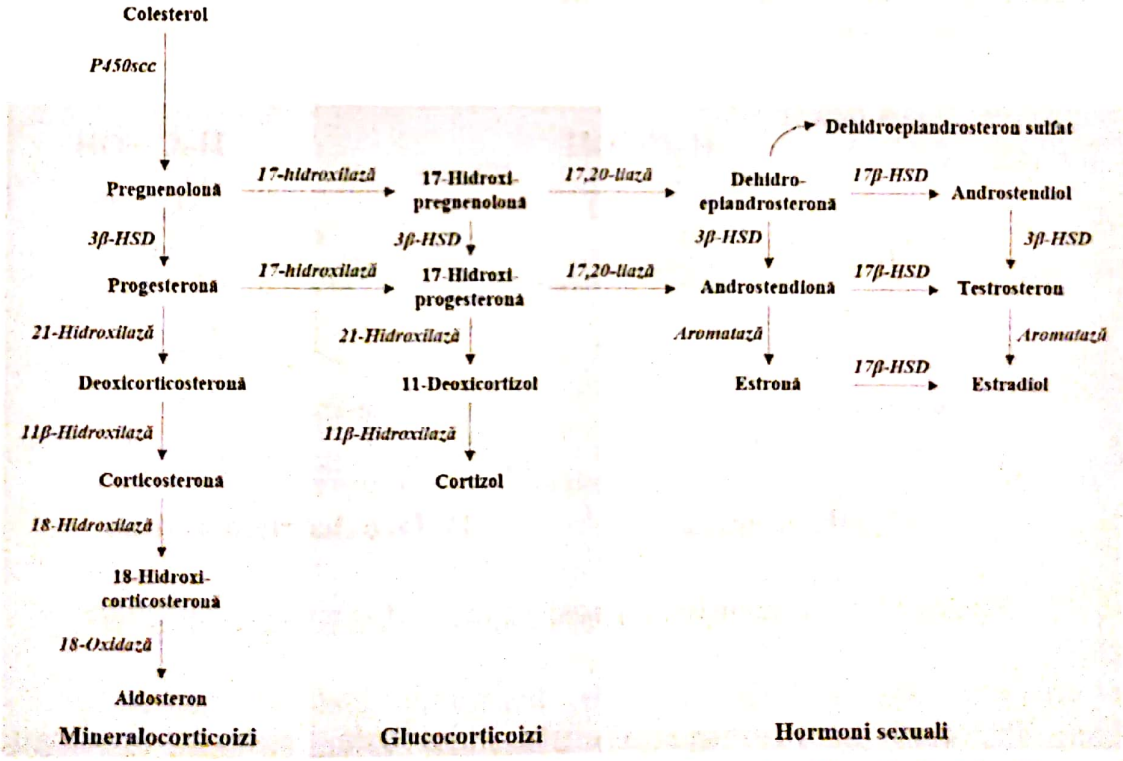


Figura 11.7. Schema generală a steroidogenezei – detalii şi individualitate enzimatică; β-hidroxisteroid dehidrogenaza (β-HSD); P450scc – enzima de scindare a catenei laterale a colesterolului (*cholesterol side-chain cleavage enzime* sau 20-desmolaza)

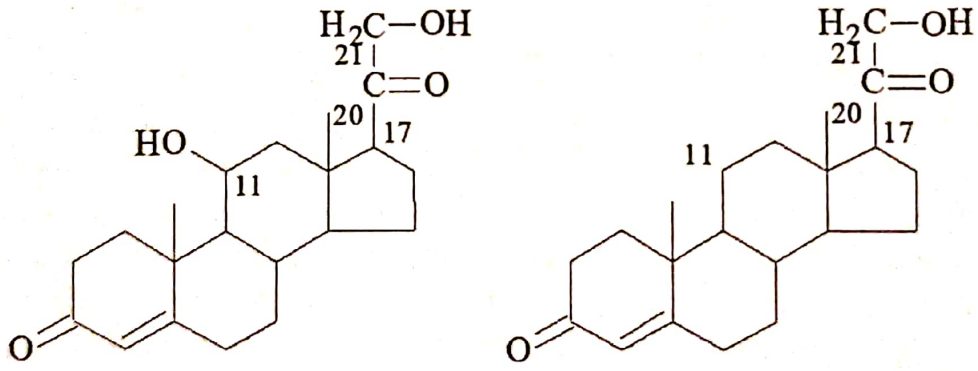
Scanned with OKEN Scanner

Transformările ulterioare sunt catalizate de izoforme enzimatice cu individualitate tisulară - β-hidroxisteroid dehidrogenaza (β-HSD) din suprarenală și gonade, 3HSD1 din placentă și țesuturile periferice, 17,20-liaza, care convertește steroizii C21 în steroizi C19, și se regăsește în principal în țesuturile androgenice (zona reticulară suprarenală și celulele testiculare Leydig), aromataza din celulele granulare ovariene anumite țesuturi periferice, în special adipocite.

11.4. Hormonii glucocorticoizi

11.4.1. Biosinteza cortizolului

Cortizolul este produs în principal în zona fasciculată a glandei suprarenale. În zona glomerulată nu se poate produce cortizol deoarece lipseste enzima 17 α-hidroxilaza, care este necesară pentru hidroxilarea pregnenolonei sau a progesteronei. Zona glomerulată poate genera, de asemenea, compușii 11-deoxicorticosterona și corticosterona (figura 11.8.), compuși care au activitate mineralcorticoidă semnificativă, dar prezintă, de asemenea, și o anumită activitate glucocorticoidă.



Corticosterona **11-Deoxicorticosterona**

Figura 11.8. Structurile corticosteronei și 11-deoxicorticosteronei

Procesul de biosinteză a cortizolului este prezentat schematic în figura 11.9.

Scanned with OKEN Scanner

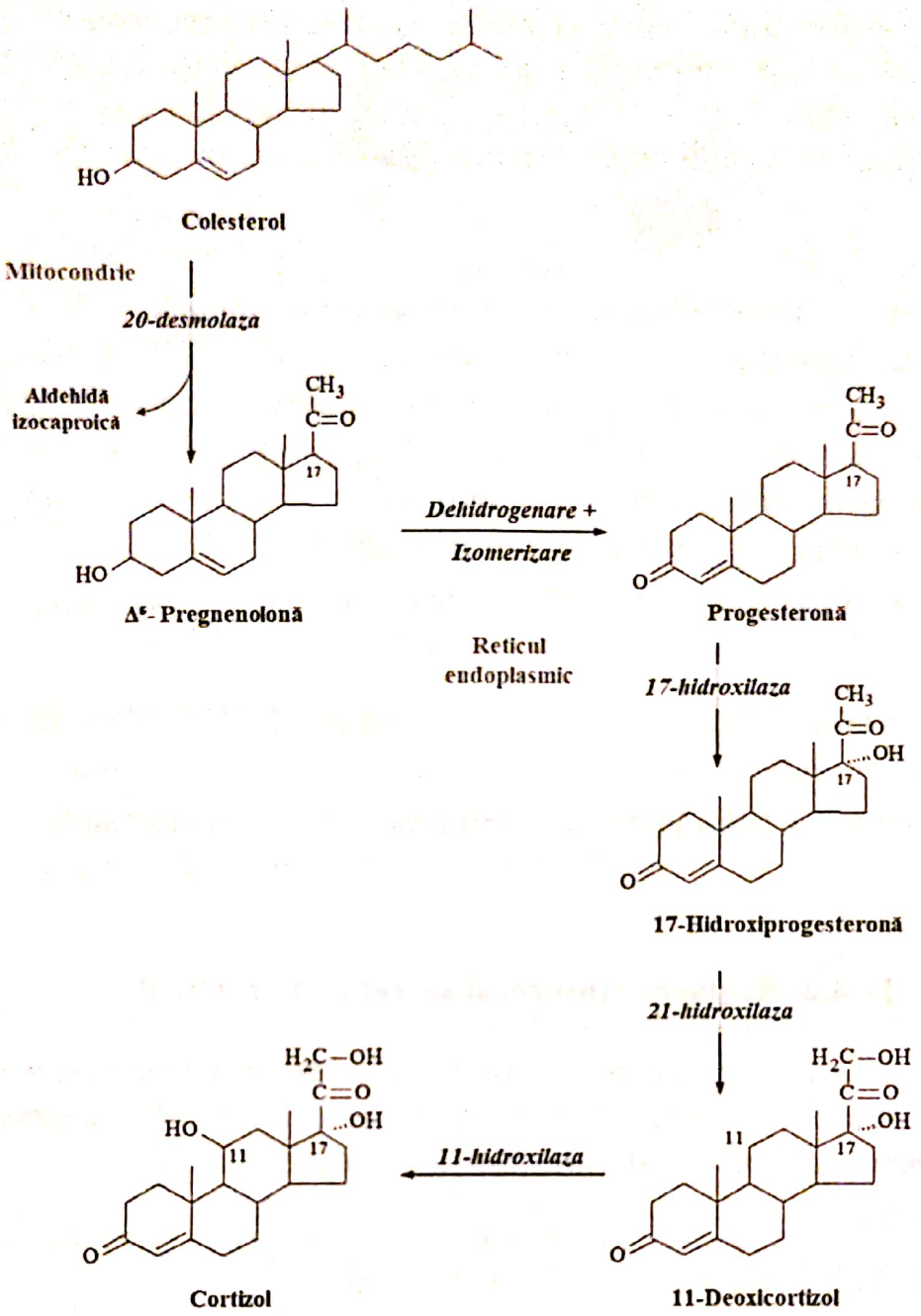


Figura 11.9. Biosinteza cortizolului

Sinteza de cortizol la nivel celular

Colesterolul este sintetizat din Acetil-CoA sau provine din endocitoza lipoproteinelor de joasă densitate (LDL), prin intermediul receptorilor specifici (LDL-R); acesta este stocat în celulele cortexului suprarenal sub formă de esteri. ACTH va iniția, prin intermediul unei proteine G și a AMPc, conversia colesterolului în cortizol (figura 11.10.).

Scanned with OKEN Scanner

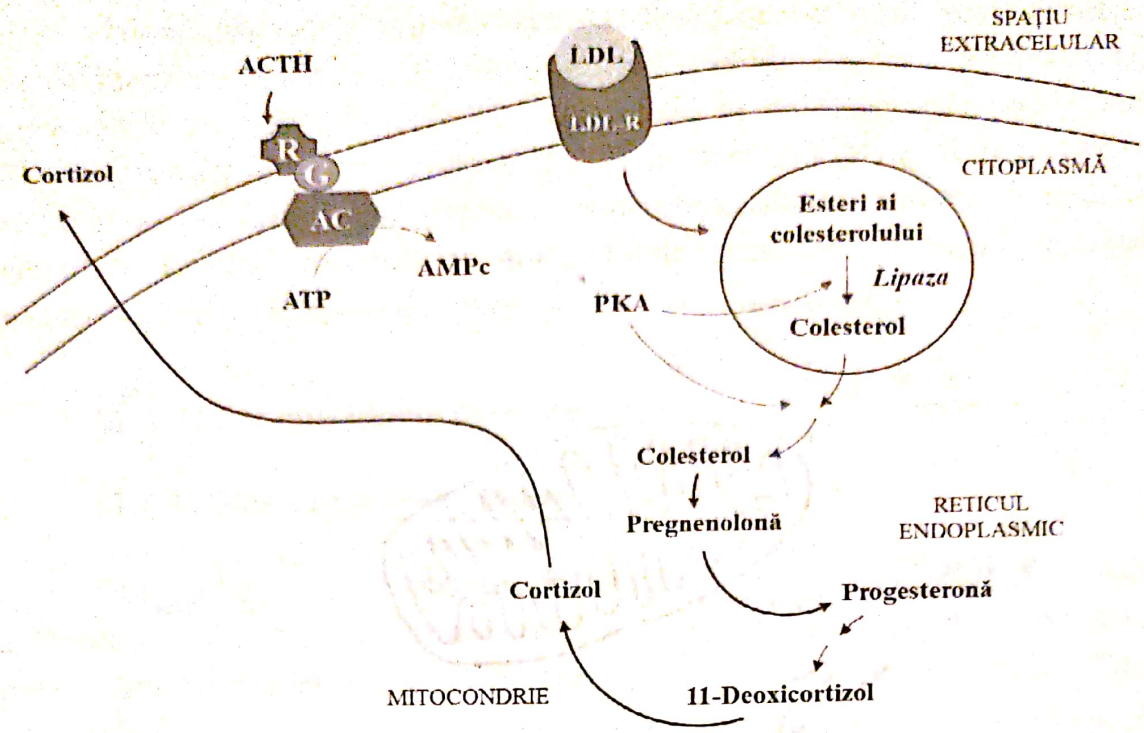


Figura 11.10. Biosinteza cortizolului la nivel celular

11.4.2. Reglarea sintezei și secreției de cortizol

Există trei mecanisme prin care este reglată secreția de cortizol, mecanisme care se întrepătrund și a căror contribuție depinde de starea fiziologică și de gradul de solicitare a organismului.

I.*Nivelul plasmatic al cortizolului suferă o variație diurnă* (ritm circadian) rezultat al alternanței perioadelor:

- de lumină-întuneric
- de somn-veghe
- de alimentație

Maximul secreţieide cortizol se înregistrează la orele 6 – 8 a.m.

Secreția de ACTH și prin urmare și cea de cortizol, prezintă o variație diurnă semnificativă, în funcție de secreția diurnă de corticoliberină (CRH); secreția ACTH crește progresiv în timpul nopții, cu un vârf care apare, în general, dimineața devreme, exact înaintea trezirii. Nivelurile de ACTH scad apoi progresiv în timpul zilei, până la o valoare minimă, în timpul serii (orele 7-9 p.m.). Spre deosebire de secreția hormonului de

Scanned with OKEN Scanner

creştere (GH) care este un răspuns direct la somn, creşterea nocturnă a secreţiei de ACTH poate avea loc şi in lipsa somnului. De aceea, când o persoană schimbă fusul orar, este nevoie de aproximativ 2 săptămâni pentru ca ritmul de secreţie corticoidică să se adapteze la noua zonă temporală.

II. *Axa hipotalamus-hipofiză-corticosuprarenală:* hormonul adrenocorticotrop (ACTH) controlează sinteza de steroizi, acţionând preponderent la nivelul enzimelor ce scidează catena laterală cu formarea pregnenolonei. Secreţia de ACTH se află, la rândul ei, sub controlul corticoliberinei (CRH). Cortizolul plasmatic, produs al stimulării sub acţiunea CRH şi ACTH, inhibă rapid secreţia de CRH, şi mai lent, pe cea de ACTH (prin inhibiţia transcrierii genei proopiomelanocortinei, precursor de ACTH).

Steroidogeneza din zona fasciculată şi zona reticulată este reglată de ACTHcare stimulează creşterea şi vascularizarea acestor regiuni ale cortexului corticosuprarenalian. După hipofizectomie, pierderea de ACTH duce la atrofia zonei fasciculate şi a zonei reticulate.

III. Al treilea mecanism de control este *operaţional în stările de stres*. Cortizolul este unul dintre „hormonii de stres".

Răspunsul la stres este mediat prin sistemul nervos central. Solicitările emoţionale, durerea, pe căi nervoase superioare mediază eliberarea de CRH şi de ACTH. Aceste răspunsuri pot depăşi controlul prin *feedback* negativ sau ritmul circadian. Alţi stimuli ai secreţiei de cortizol sunt hipoglicemia şi evenimentele hemoragice (figura 11.11.).

Răspunsul la stres (frică, durere, infecţii) este mediat prin intermediul sistemului nervos central; stresul stimulează secreţia de CRH, iar acesta stimulează sistemul activator ascendent (SAA) şi secreţia hipofizară de ACTH. Stresul stimulează, de asemenea, producţia hipotalamică a hormonului antidiuretic (ADH), care poate potenţa efectul CRH asupra secreţiei de ACTH, amplificând astfel semnalul. Răspunsul la anumite forme de stres intens este atât de puternic încât ACTH este stimulat chiar în prezenta nivelurilor plasmatice crescute de cortizol.

Scanned with OKEN Scanner

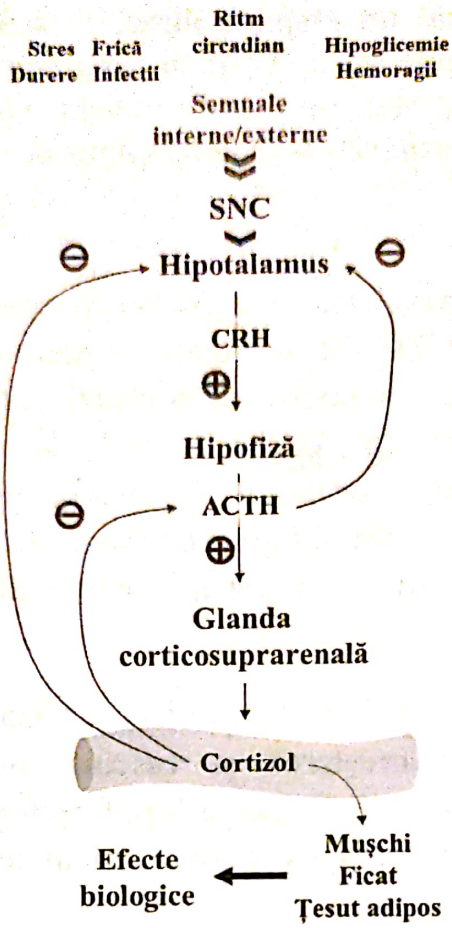


Figura 11.11. Schema reglării secreției de cortizol

Cortizolul este unul dintre **„hormonii de stres”,** deoarece:

- Efectele metabolice declanșate de cortizol furnizează organismului mijloace de a răspunde la stres;
- Acest răspuns este mai lent decât cel mediat de catecolamine, dar are o durată mai lungă și ecouri mai profunde în metabolism;
- Ajută organismul să răspundă la agenți stresanți pe termen lung => să se adapteze la stres (stres cronic);
- Cortizolul este esențial pentru *menținerea homeostaziei.*

11.4.3. Efectele biologice ale cortizolului

Efectele cortizolului la nivelul metabolismului glucidic – cortizolul este unul din hormonii care contribuie la reglarea glicemiei, alături de insulină, glucagon sau adrenalină; cortizolul acționează la nivelul metabolismului glucidic determinând mobilizarea glucozei, eliberând-o la nivel sanguin pentru a fi disponibilă în reacțiile de generare de energie. Astfel, cortizolul:

Scanned with OKEN Scanner

- Stimulează sinteza glicogenului în ficat (cu creşterea conţinutului de glicogen hepatic) şi mai puţin în muşchi;
- Favorizează gluconeogeneza;
- Reduce utilizarea glucozei la nivel tisular.

Doze mari de cortizol, sau molecule înrudite chimic (compuşi corticosteroidici de sinteză utilizaţu în terapie) au efect hiperglicemic determinând diabetul adrenal (cortizolic) (figura .11.12).

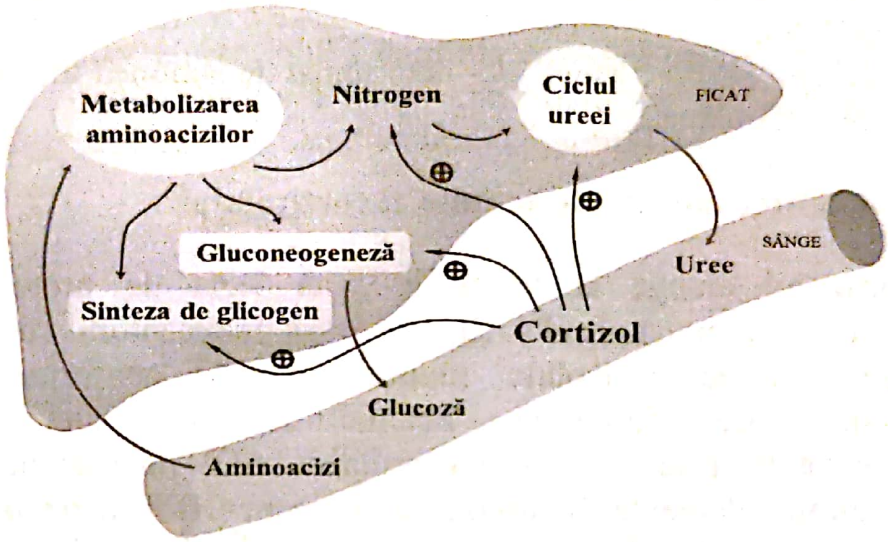


Figura 11.12. Efectele biologice ale cortizolului la nivelul celulei hepatice

Efecte la nivelul metabolismului lipidic – cortizolul favorizează mobilizarea triacilglicerolilor din ţesutul adipos, cu redistribuirea sa corporală. Astfel, cortizolul favorizează lipoliza prin stimularea hidrolizei trigliceridelor din ţesutul adipos.

Concentraţii mari de corticosteroizi utilizate în terapie, determină o redistribuire caracteristică a ţesutului adipos, la nivelul trunchiului, gâtului şi feţei.

Efecte la nivelul metabolismului proteic – cortizolul stimulează catabolismul proteic la nivelul muşchilor, oaselor, pielii, ţesutului conjunctiv şi limfoid; are, de asemenea, efecte de tip mineralcorticoid (slabe), determină retenţia de sodiu şi de apă în organism, şi eliminarea renală de potasiu şi hidrogen (prin stimularea reabsorbţiei tubulare de sodiu).

Concentraţii mari de corticosteroizi utilizate în terapie, determină apariţia de leziuni cutanate, induc osteoporoza şi imunosupresia, datorită accentuării exagerate a procesului de catabolism proteic.

Scanned with OKEN Scanner

Alte efecte biologice ale cortizolului

- *Efectul antiinflamator* – foarte intens; este activ în toate fazele inflamației (exudativă, necrotică, proliferativă); se acumulează în țesutul inflamat, inhibă migrarea leucocitelor, inhibă fagocitoza, stabilizează capilarele, diminuează edemul local;
- *Efectul imunosupresiv* – la doze mari, determină distrugerea limfocitelor și reduce eliberarea anticorpilor ca răspuns la stimulul microbian;
- *Efectul de tip antialergic*- determinat de acțiunea imunosupresivă și antiinflamatorie.

11.4.4. Mecanismul de acțiune al cortizolului

Cortizolul ajunge la țesuturile țintă legat de proteine serice, difuzează prin membrana plasmatică și se leagă de receptorul specific (Rec) din nucleu. Legarea cortizolului induce schimbări conformaționale ale receptorului, care formează heterodimeri cu alte complexe hormoni-receptori și se leagă pe molecula de ADN în regiuni reglatoare specifice, numite elemente de răspuns la hormoni (HRE-*hormone response element*). Este reglată astfel expresia unor gene specifice, prin creșterea sau descreșterea transcrierii ADN în ARNm (complexul hormon-receptor acționează ca un factor de transcripție). Răspunsul celular la acțiunea cortizolului este reprezentat de biosinteza unor proteine specifice (figura 11.13.).

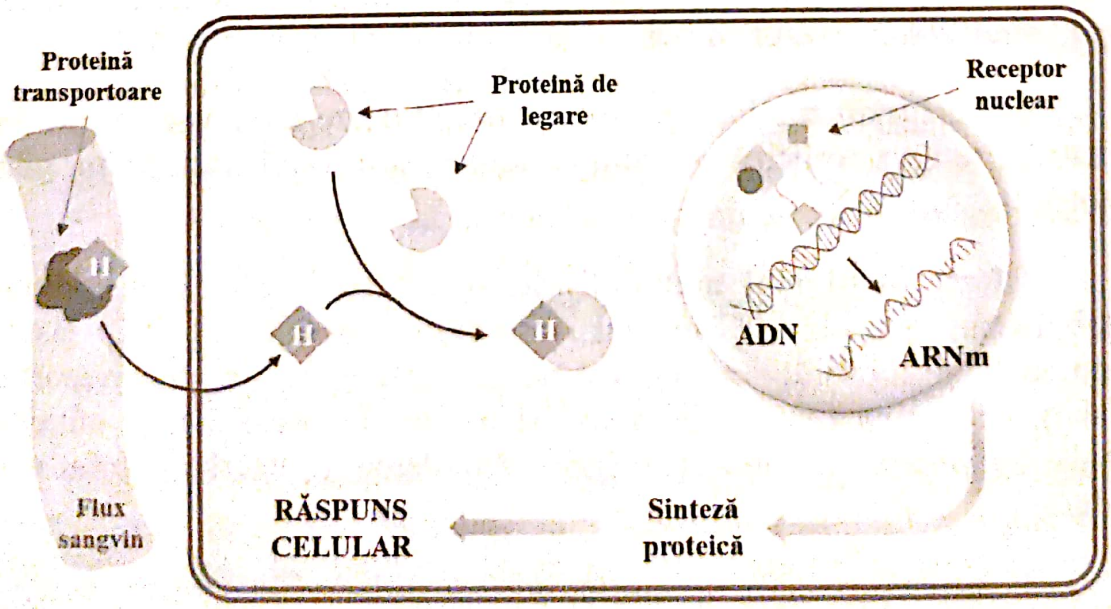


Figura 11.13. Mecanismul de acțiune al cortizolului

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acţiunii antiinflamatoare şi imunosupresive a cortizolului

I.Corticosteroizii au receptori care, la nivel nuclear, induc transcripţia genei pentru **anexina 1** (sau ***lipocortina)*** – proteină ce inhibă fosfolipaza A_2 (enzima membranară constitutivă responsabilă de iniţierea cascadei metabolice a acidului arahidonic, cu formarea de prostaglandine şi prostacicline cu acţiune proinflamatoare).

II. Corticosteroizii inhibă exprimarea genei pentru **ciclooxigenaza 2** (COX2), enzimă inductibilă care contribuie la generarea inflamaţiei (catalizează generarea de prostaglandine) (figura 11.14.).

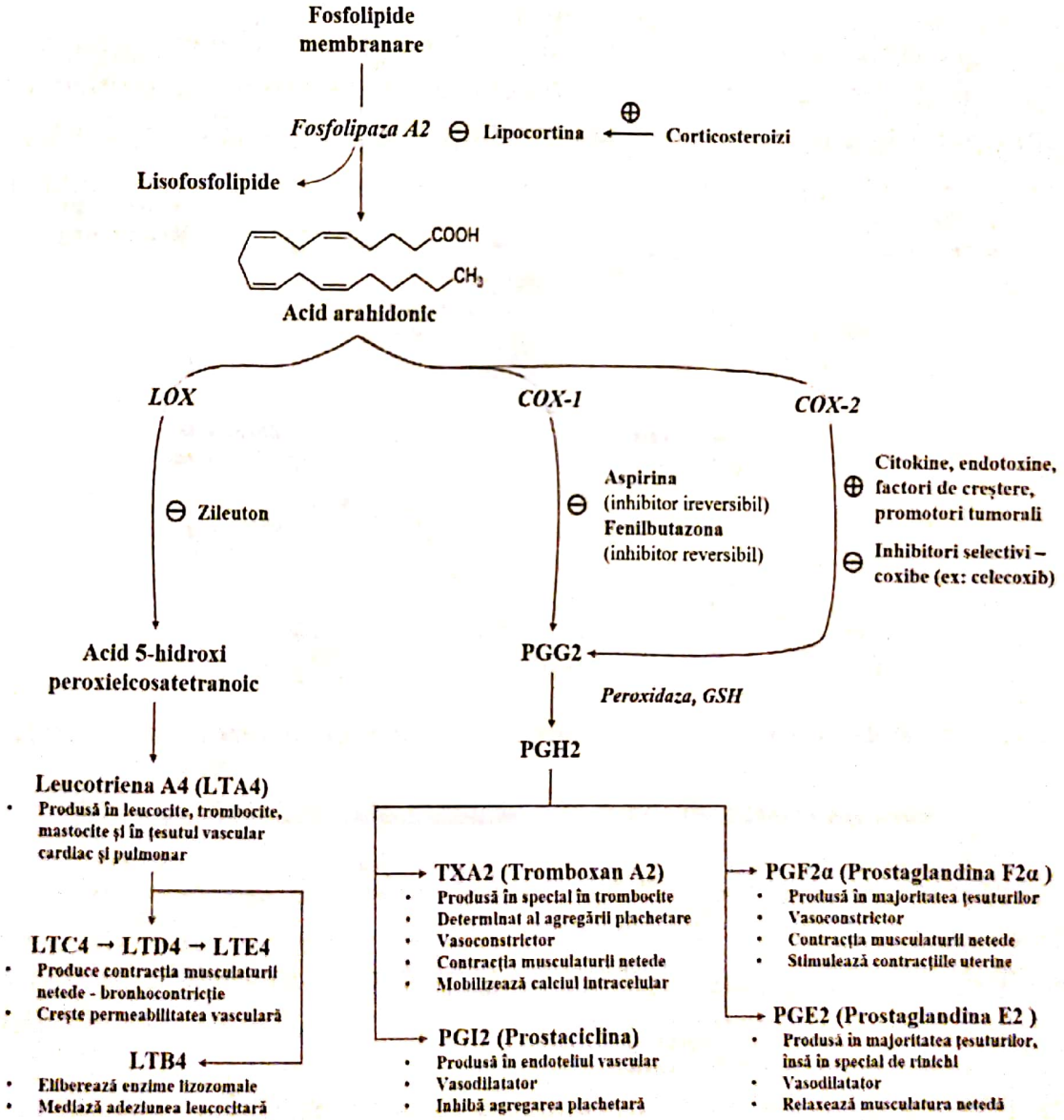


Figura 11.14. Mecanismul de acţiune antiinflamator al hormonilor steroidici; LOX – 5-Lipooxigenaza, COX-1, COX-2 – cele două izoforme ale ciclooxigenazei (1, respectiv, 2), PGG2 – prostaglandina G2, PGH2 – prostaglandina H2

Scanned with OKEN Scanner

III. Corticosteroizii se leagă și la nivelul receptorilor lor localizați în citoplasmă, care la acest nivel, se găsesc sub formă de heterodimeri cu **proteinele de șoc termic** (*Heat Shock Proteins*, HSPs, cum ar fi hsp90 și hsp70). Atunci când hormonul se leagă la complexul receptor-HSP, acesta disociază și eliberează HSP, iar complexul hormon-receptor migrează în nucleu unde acționează ca factor transcripțional. De exemplu, creșterea temperaturii organismului (febra) determină creșteri ale cortizolului sangvin, ceea ce induce astfel expresia și acțiunea HSPs - ce vor regla viabilitatea celulară ca răspuns la stresul termic.

11.4.5. Rolul hormonilor suprarenali (catecolamine și cortizol) în modularea răspunsului la stres

Reacția la stres se bazează pe doi hormoni cheie: adrenalina și cortizonul. Adrenalina (epinefrina) funcționează ca reacție pe termen scurt, în timp ce cortizonul are o perioadă mai lungă de acțiune (figura 11.15.).

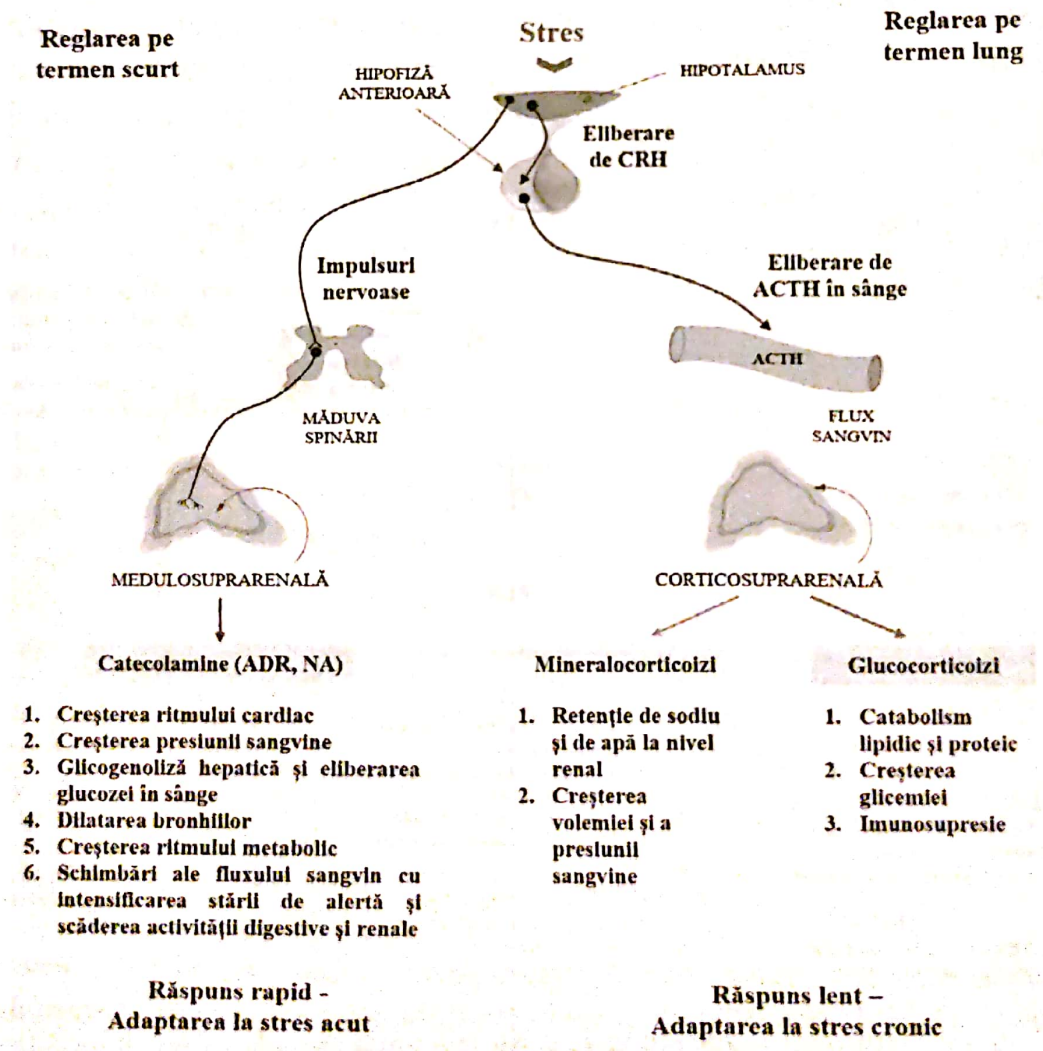


Figura 11.15. Rolul hormonilor suprarenaliîn modularea răspunsului la stres

Scanned with OKEN Scanner

Reacția la stres poate fi declanșată atunci când la nivel de sistem nervos central este perceput un pericolul sau orice alt tip de amenințare. În prima etapă, se declanșează eliberarea de adrenalină în fluxul sanguin pentru a pregăti organismul de acțiune; inima bate mai repede, apare transpirația, respirația devine mai profundă și simțurile se acutizează. Acesta este așa-numitul răspuns *fight or flight*(*luptă sau fugi*) la evenimentul declanșator al stresului, care a avut un rol esențial în evoluția umană; istoric vorbind, astfel de evenimente erau destul de frecvente și de regulă de scurtă durată (fuga la vederea unui leu, gonirea unui clan rival, etc). Problemele legate de stresul cronic apar în societatea modernă, deoarece fuga de factorul declanșator al stresului este mai dificilă (orașe aglomerate, ambuteiaje, etc).

Cortizolul are o perioada mai lungă de acțiune decât adrenalina, ceea ce înseamnă că, deși se acumulează lent, revenirea la nivelurile normale durează mai mult. Dacă suntem în mod constant expuși unor activități care necesită adrenalină, și nivelurile de cortizol vor crește ușor. Astfel, putem considera cortizolul ca o măsură a mediei ponderate a nivelurilor recente de adrenalină (figura 11.16.).

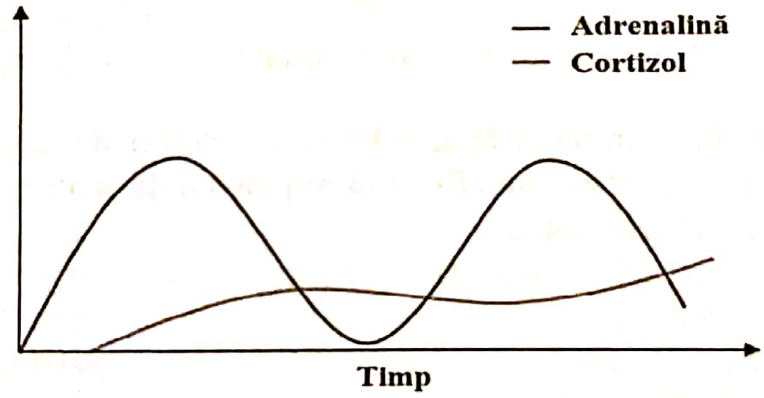


Figura 11.16. Dinamica adrenalinei și cortizolului în reacția organismului la stres

11.5. Tulburările de secreție ale corticosuprarenalelor

Hiposecreția de cortizol sau insuficiența corticosuprarenală este cunoscută sub denumirea de boală Addison, atrofie autoimună sau hipoplazia suprarenală; hipoadrenocorticismul familial este cunoscută încă din 1855.

Boala Addison este o afecțiune cronică ce apare atunci când glandele suprarenale nu produc suficient (sau nu produc deloc) cortizol și aldosteron. Simptomele pot varia, dar de regulă evoluează lent în timp și nu sunt specifice la început. Afecțiunea a fost descrisă pentru prima dată de

Scanned with OKEN Scanner

Dr. Thomas Addison (*On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules*- 1849) (figura 11.17.).

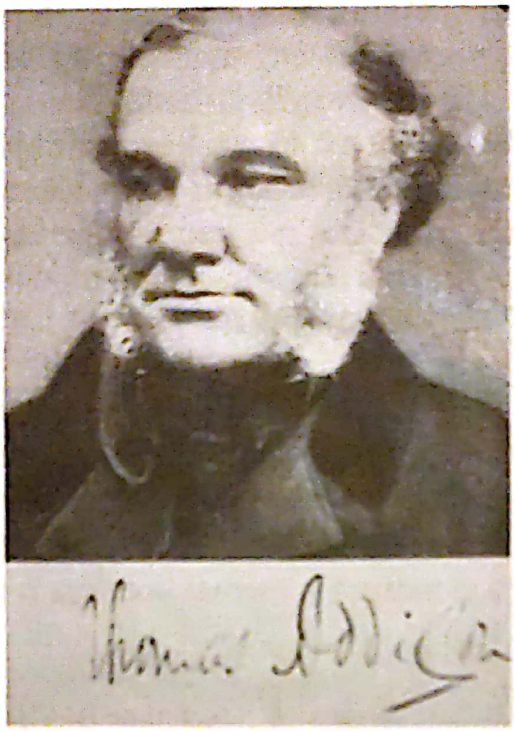


Figura 11.17. Thomas Addison (1793 – 1860)

Uneori, însă,simptomele apar bruse şi determină o afecţiune ce pune viaţa în pericol, denumită **insuficienţă suprarenală acută**, criză adrenală acută sau **criza Addisoniană**.

O criză adrenală acută constituie o urgenţă medicală ce poate duce la insuficienţă renală dacă nu este tratată prompt. O astfel de afecţiune cauzează stări de oboseală, dureri severe (la nivelul spatelui, abdomenului sau membrelor inferioare), vărsături, diaree şi tensiune arterială scăzută cu lipotimie. O criză poate fi declanşată atunci când o persoană ce suferă de boala Addison se află într-o situaţie de stres (accident, intervenţii chirurgicale, etc).

În majoritatea cazurilor, boala Addison este cauzată de deteriorarea cortexului adrenal datorată unei reacţii autoimune. În aceste cazuri, pacientul poate să nu dezvolte simptome pentru multe luni sau ani. În acest caz, vorbim despre boala Addison autoimună sau insuficienţă suprarenală primară.

Dacă glandele suprarenale nu produc hormoni din cauza secreţiei insuficiente de ACTH, vorbim despre insuficienţă adrenală secundară. Cauzele mai puţin frecvente ale bolii Addison includ infecţii repetate, neoplasmul glandelor suprarenale, expunerea la citomegalovirus asociat cu

Scanned with OKEN Scanner

Dr. Thomas Addison (*On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules*- 1849) (figura 11.17.).

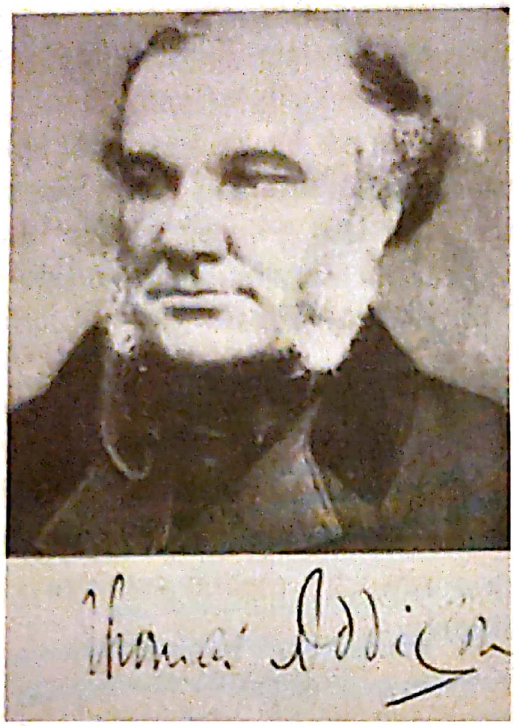


Figura 11.17. Thomas Addison (1793 – 1860)

Uneori, însă,simptomele apar brusc și determină o afecțiune ce pune viața în pericol, denumită **insuficiență suprarenală acută**, criză adrenală acută sau **criza Addisoniană**.

O criză adrenală acută constituie o urgență medicală ce poate duce la insuficiență renală dacă nu este tratată prompt. O astfel de afecțiune cauzează stări de oboseală, dureri severe (la nivelul spatelui, abdomenului sau membrelor inferioare), vărsături, diaree și tensiune arterială scăzută cu lipotimie. O criză poate fi declanșată atunci când o persoană ce suferă de boala Addison se află într-o situație de stres (accident, intervenții chirurgicale, etc).

În majoritatea cazurilor, boala Addison este cauzată de deteriorarea cortexului adrenal datorată unei reacții autoimune. În aceste cazuri, pacientul poate să nu dezvolte simptome pentru multe luni sau ani. În acest caz, vorbim despre boala Addison autoimună sau insuficiență suprarenală primară.

Dacă glandele suprarenale nu produc hormoni din cauza secreției insuficiente de ACTH, vorbim despre insuficiență adrenală secundară. Cauzele mai puțin frecvente ale bolii Addison includ infecții repetate, neoplasmul glandelor suprarenale, expunerea la citomegalovirus asociat cu

Scanned with OKEN Scanner

HIV/SIDA sau amiloidoză. În puține cazuri, boala Addison este ereditară și poate fi cauzată de o predispoziție genetică.

Simptomele bolii Addison sunt:

- Scăderea capacității de muncă;
- Oboseală fizică;
- Somn neodihnitor;
- Momente de depresie;
- Diminuarea rezistenței intelectuale;
- Hiperpigmentare cutanată;
- Pierdere ponderală;
- Hipotensiune ortostatică;
- Scăderea interesului social.

Hipersecreția corticosuprarenală este cunoscută sub numele deSindrom Cushing (descris de Harvey Cushing în 1932) și se manifestă clinic prin:

- obezitate;
- astenie musculară;
- hipertensiune;
- osteoporoză;
- virilism;
- edeme;
- tulburări sexuale;
- redistribuirea lipidelor corporale la nivelul feței și gâtului ("față în lună plină") (figura 11.18.).

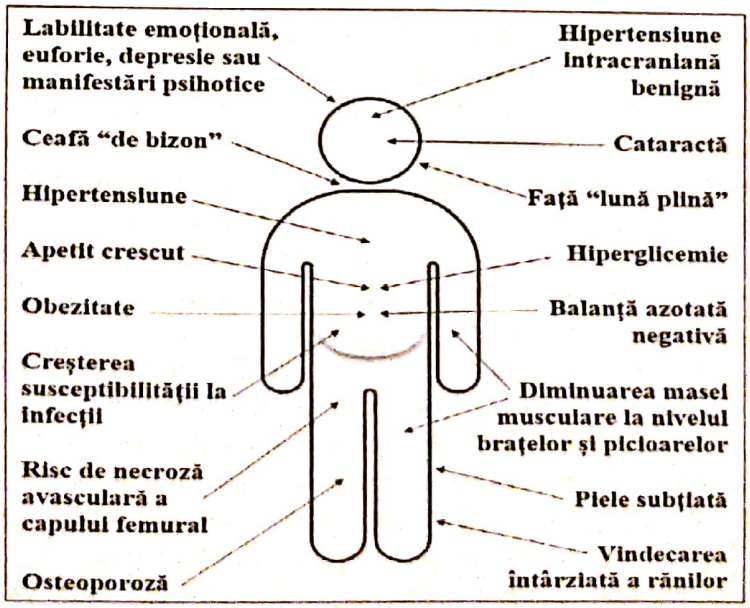


Figura 11.18. Sindromul Cushing – simptome

Scanned with OKEN Scanner

Hipercorticismul poate fi primar, secundar (consecința unor boli care determină sinteza în exces de cortizol) sau iatrogen (consecința medicației excesive cu glucocorticoizi).

Boala Cushing poate fi determinatăde leziuni la nivel hipofizar ex: o tumoră a glandei pituitare produce cantități mari de ACTH, determinând glandele suprarenale să producă niveluri crescute de cortizol. Aceasta este cea mai frecventă cauză non-iatrogenică a sindromului Cushing, care este responsabilă pentru 70% dintre cazuri. O modalitate facilă de a distinge sindromul de boala Cushing este că nivelurile măsurate ale ACTH sunt mai scăzute în primul caz. Scăderea ACTH se datorează creşterii *feedback*-ului negativ al cortizolului asupra hipotalamusului şi a hipofizei anterioare.

Sindromul este numit şi sindromul Itsenko-Cushing, hiperadrenocorticism sau hipercorticism. Sindromul Cushing se întâlneşte şi la copii, dar mai puțin frecvent decât la adulți. Conform unui studiu din 2019, aproximativ 10% din cazurile de sindrom Cushing apar la copii.

În plus față de simptomele menționate anterior, copiii ce prezintă sindromul Cushing pot suferi și de:

- obezitate;
- ritm de creştere mai lent;
- tensiune arterială crescută (hipertensiune).

Cazuri celebre de hipercorticism

Conform Prof. Dr. Ştefan Milcu, Hormonii şi viaţa, Editura Ştiinţifică, Henric al VIII-lea al Angliei (1542) era un personaj cu nete tendințe de obezitate. Aspectele hipercorticosuprarenale (facies „lună plină"), se îmbină cu trăsături hipotiroidiene ale feței (față puhavă, infiltrată)."

Spre sfârşitul vieții, Henry a devenit obez, măsurând în talie 140 cm, ajutându-se de invenții mecanice pentru a se putea deplasa. Corpul îi era acoperit cu abcese dureroase şi posibil să fi suferit de gută. Obezitatea şi alte probleme medicale de care suferea au început în 1536 când a suferit un accident ce i-a cauzat răni la nivelul piciorului. Acest accident a redeschis şi agravat rănile pe care le suferise cu ani în urmă, medicii având mari dificultăți în tratarea acestora. Rănile au continuat să supureze pentru restul vieții sale, împiedicându-l să facă exerciții fizice şi treptat acestea au devenit ulceroase. Se crede, de asemenea, că accidentula provocat schimbări de dispoziție, care ar fi putut avea un efect dramatic asupra personalității şi temperamentului său.

Teoria conform căreia Henry al VIII-lea al Angliei suferea de sifilis a fost infirmată de majoritatea istoricilor. O teorie mai recentă susține că simptomele medicale ale acestuia sugerează că acesta suferea de diabet tip 2 netratat. Alții susțin că multiplele sarcini pierdute ale soțiilor lui şi deteriorarea sa mentală sugerează că regele ar fi avut o grupă sanguină rară numită Kell pozitiv şi că suferea de sindromul McLeod. Conform altui studiu, istoricul şi morfologia corporală ale lui Henry al VIII-lea ar fi fost rezultatul unui traumatism cranian survenit în urma accidentului de turnir din 1536 care, la rândul său, a dus la o cauză neuroendocrină a obezității sale. Această analiză identifică deficitul

Scanned with OKEN Scanner

hormonului de creştere (GH) ca sursă a adipozităţii sale dar şi a modificărilor semnificative de comportament observate în ultimii săi ani de viaţă, inclusiv multiplele sale căsătorii.

11.6. Hormonii mineralcorticoizi

Zona glomerulată a corticosuprarenalei secretă în principal aldosteron, hormon cu proprietăţi de mineralocorticoid şi secundar, corticosteronă.

Aldosteronul este hormonul cu cea mai intensă activitate mineralocorticoidă şi apare sub două forme structurale: aldehidică şi semiacetalică (figura 11.3.). Tot activitate mineralocorticoidă, dar de 30 de ori mai redusă prezintă şi deoxicorticosterona (figura 11.8).

11.6.1. Biosinteza aldosteronului

Substratul pentru sinteza aldosteronului este colesterolul provenit din dietă sau din sinteza endogenă. Etapa iniţială enzimatică care transformă colesterolul în pregnenolon este uneori numită „calea timpurie" a biosintezei de aldosteron. Calea biosintetică mineralocorticoidă se abate de la calea glucocorticoidă la nivelul progesteronului.

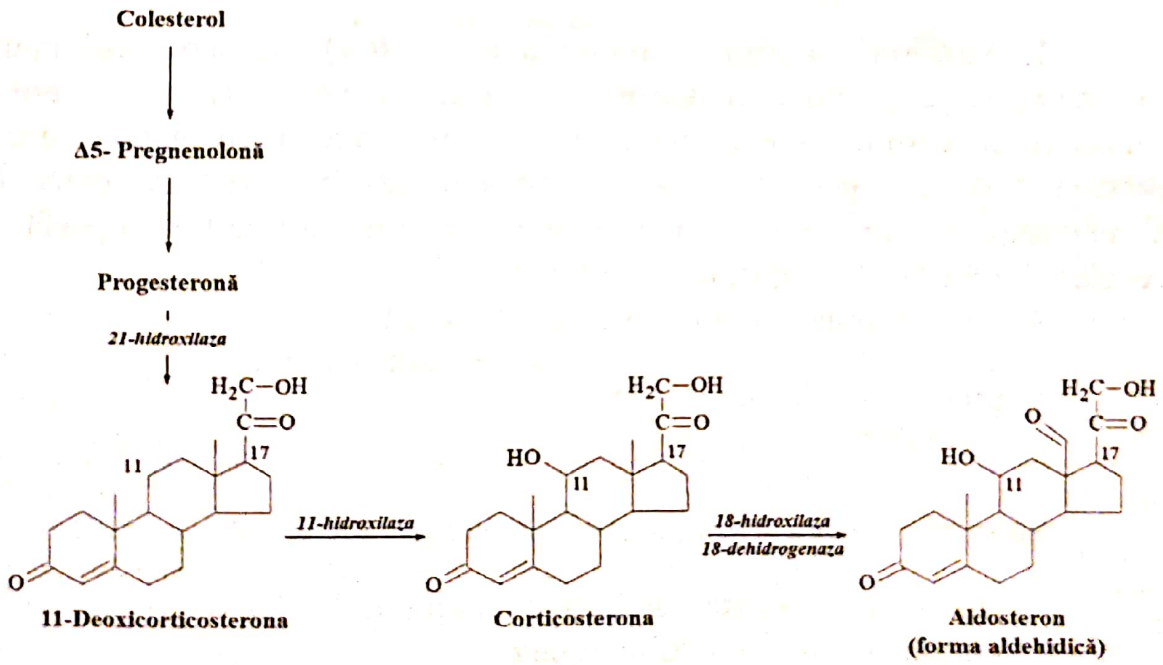


Figura 11.19. Biosinteza aldosteronului

Progesteronul este 21-hidroxilat de enzima CYP21A2 până la 11-deoxicorticosteronă. Următoarele două etape în biosinteza aldosteronului sunt mediate de aldosteron sintază (CYP11B2) care transformă

Scanned with OKEN Scanner

11-deoxicorticosteronul în corticosteronă şi, ulterior, în aldosteron - ultima etapă fiind uneori denumită „calea târzie" a biosintezei de aldosteron (figura 11.19.)

11.6.2. Efectele biologice ale aldosteronului

Aldosteronul este un hormon cu proprietăţi mineralcorticoide, cu următoarele efecte:

- Contribuie la menţinerea homeostaziei hidrice şi electrolitice (Na^+ şi K^+);
- Este implicat în menţinerea presiunii arteriale;
- Induce o creştere a **reabsorbţiei apei şi Na^+** în regiunea distală a tubilor contorţi renali (retenţie de Na^+) => retenţie de apă şi compensatoriu, **excreţie de K^+** ;
- Deci, intervine direct în controlul kalemiei prin stimularea excreţiei renale de K^+ atunci când concentraţia sangvină este prea ridicată.

11.6.3. Factorii care intervin în controlul secreţiei de aldosteron

Există mai multe mecanisme de reglare a secreţiei de aldosteron:

1. **Sistemul renină – angiotensină (SRA)**- scăderea volumului plasmatic (hipovolemie) şi a perfuziei renale conduce la o **creştere a secreţiei de renină** care transformă angiotensinogenul în angiotensină I (decapeptid). Se generează apoi angiotensina II care are efect de compensare a stimulului iniţial (creşterea tensiunii arteriale şi a perfuziei renale) (figura 11.20., capitolul 14.4.1.).

Sistemul renină – angiotensină controlează:

- producerea de aldosteron;
- volemia (volumul sangvin).

Stimulii care activează acest sistem sunt:

- diminuarea presiunii arteriale (şi implicit a volemiei);
- diminuarea Na^+ din tubii renali;

Ca răspuns, se eliberează de la nivel renal **renina**, enzimă care este eliberată în sânge, unde catalizează hidroliza angiotensinogenului (sintetizat în ficat).

Scanned with OKEN Scanner

Există o serie de factori care influențează eliberarea de renină (tabelul 11.1.).

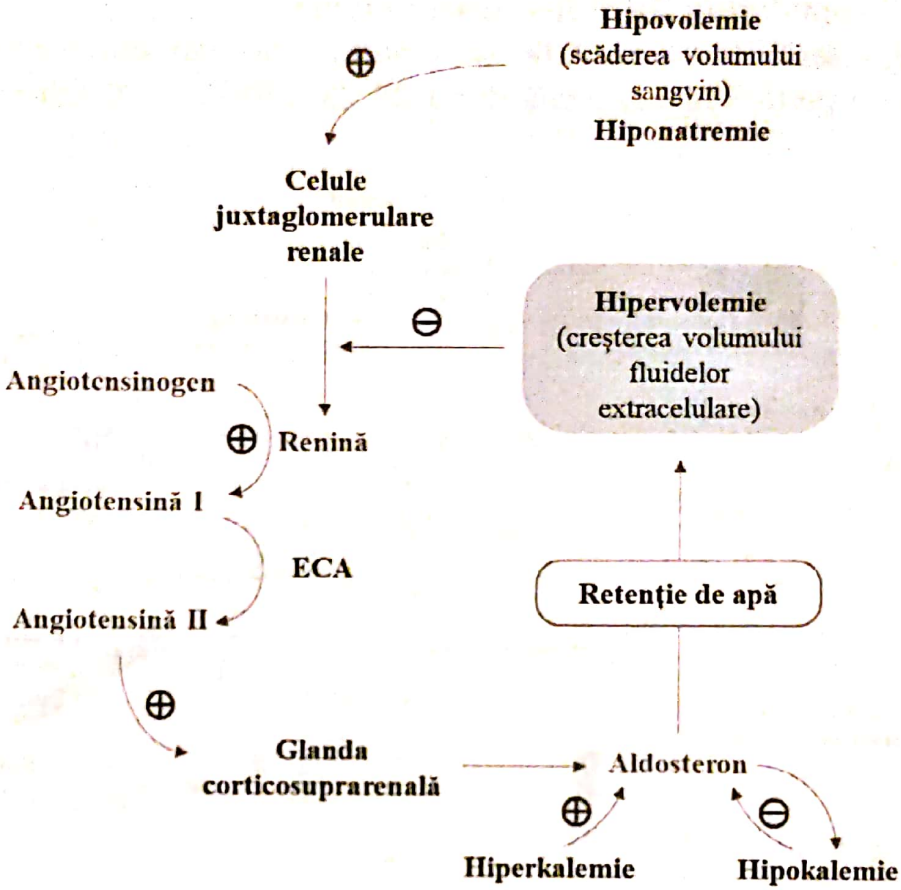


Figura 11.20. Mecanismele de reglare ale secreției de aldosteron – sistemul renină angiotensină și respectiv concentrația de sodiu și potasiu; ECA/ACE – enzima de conversie a angiotensinei /*angiotensin converting enzyme*

Tabelul 11.1. Factori care modifică secreția de renină

Factori secretagogi	Factori inhibitori
Scăderea presiunii arteriale	Creșterea administrării clorurii de sodiu
Stimularea β-Adrenergică	Stimularea α-adrenergică, dopamina
Prostaglandinele, ex., PGI2	Peptidul atrial natriuretic
ACTH (slab)	Angiotensina II cu *feedback* scurt Vasopresina

Sub acțiunea reninei, angiotensinogenul se transormă în **angiotensină I** (decapeptid). Aceasta, sub acțiunea **enzimei de conversie a angiotensinei -ECA** (*angiotensin converting enzyme ACE)* se transformă în angiotensina II (octapeptid).

Scanned with OKEN Scanner

Angiotensina II are următoarele efecte:

- vasoconstricţie puternică;
- stimularea eliberării aldosteronului;
- stimularea eliberării de catecolamine;
- retenţie hidrosalină;
- hipertensiune arterială (figura11.21.).

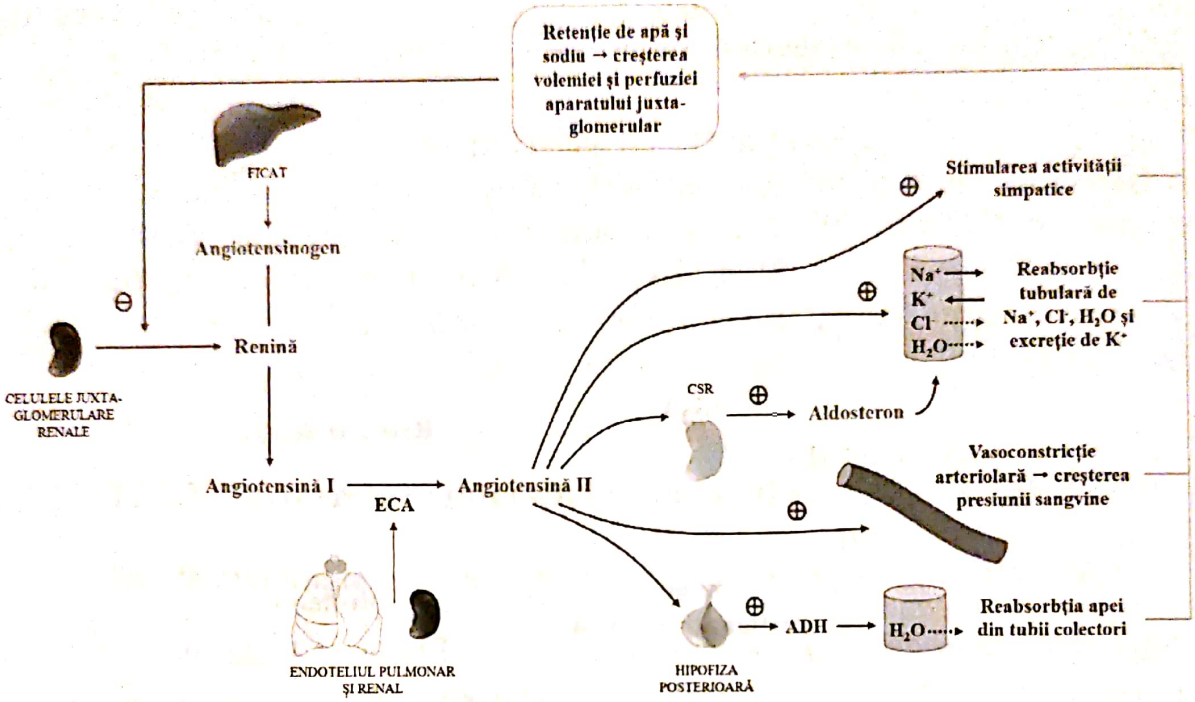


Figura 11.21. Sistemul renină – angiotensină – aldosteron (SRAA) implicat în homeostazia sodiului, potasiului, şi în reglarea presiunii arteriale.

Modularea farmacologică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) este utilizată pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Astfel se pot utiliza inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (forme active ca atare: captopril, lisinopril; sau prodroguri (esteri): enalapril, fosinopril, trandolapril, perindopril, ramipril, quinapril, etc) care diminuează generarea de angiotensină II şi reduc efectele acesteia, contribuind la reducerea tensiunii arteriale. Se mai pot utiliza, de asemenea, blocanţi ai receptorilor de angiotensină II (sartani) care au acelaşi efect de reducere a tensiunii arteriale.

2) **Diminuarea concentraţiei de NaCl şi creşterea concentraţiei de KCl în sânge-** stimulează secreţia de aldosteron prin activarea axei hipotalamus-hipofiză-suprarenale, prin intermediul ACTH care acţionează asupra gluco- şi mineral - corticoizilor (figura 11.20.)

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, o uşoară creştere a kalemiei stimulează secreţia de aldosteron care, prin acţiunea kaliurică, va restabili valoarea kalemiei. Scăderea kalemiei, din contră, inhibă secreţia de aldosteron.

3) **Peptidul natriuretic atrial (ANP)** – acţionează ca inhibitor al secreţiei de aldostreron (figura11.22.).

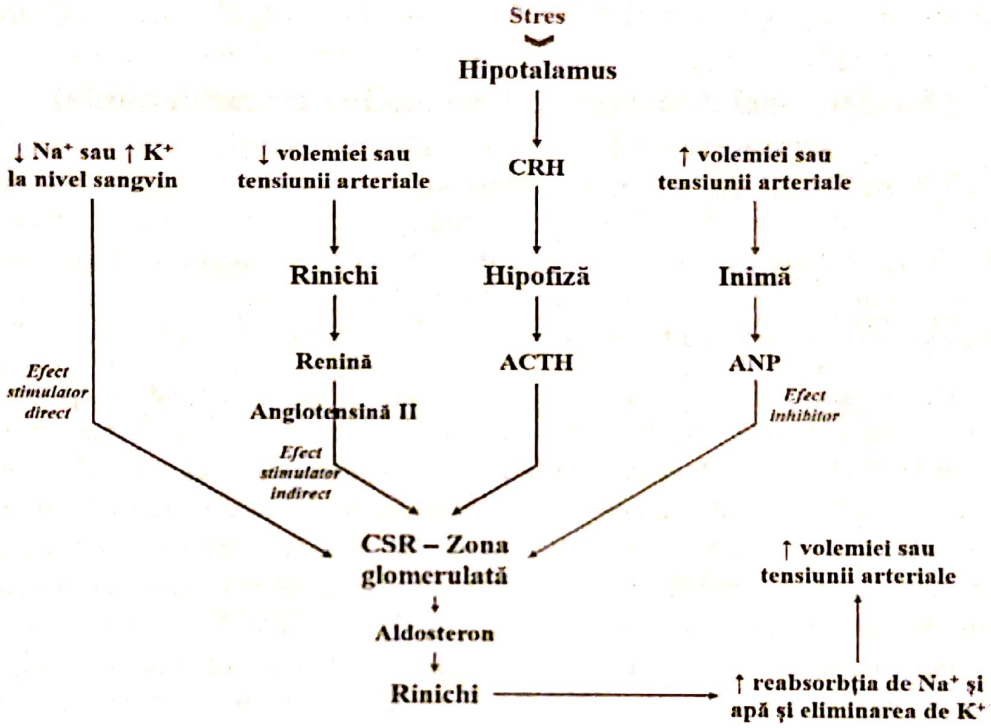


Figura 11.22. Rolul peptidului natriuretic (ANP) în reglarea concentraţiei de aldosteron; CRH – Corticoliberină, CSR – glanda corticosuprarenală, ANP – peptidul natriuretic atrial.

Reglarea secreţiei de aldosteron este complexă, cu o varietate de factori care modifică producţia sa. În mod unic, există două etape în calea sa biosintetică care sunt sub control reglator: timpurie şi târzie. Calea târzie poate fi modificată prin factori nutriţionali, de exemplu, aportul de sodiu şi potasiu. Nivelul secreţiei de aldosteron este controlat atât de nivelul secretagogilor (angiotensină II, ACTH şi potasiu) cât şi de nivelul inhibitorilor (ANP şi dopamină). O caracteristică interesantă a secreţiei de aldosteron este probabilitatea ca acesta să fie produs în alte ţesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

HORMONII SEXUALI FEMININI

12.1. Istoricul descoperirii hormonilor sexuali feminini

Menstruația și sarcina sunt cunoscute din primele momente ale apariției și evoluției rasei umane, dar mecanismele de acțiune ale hormonilor sexuali feminini nu au putut fi elucidate până aproape de vremurile foarte recente. Medicul olandez Regnier de Graaf este recunoscut pentru descoperirea în anul 1668 a foliculilor ovarieni, și pentru contribuțiile științifice privind funcționarea sistemului reproducător feminin.

Hormonii sexuali au fost intens studiați în anii 1920 odată cu descoperirea structurii lor steroidice și a legăturii lor cu ceilalți hormoni steroizi. Primul semnal a fost dat în anul 1928 de Guy F. Marrian (*University College London*), care a izolat pregnadiolul din urina de iapă. În anul următor (1929) biochimistul Edward Doisy(Dept. Biological Chemistry, St. Louis) a reușit să izoleze estrona din urina de femeie gravidă. Cinci ani mai târziu, biochimistul germanAdolf Butenandt a izolat progesterona dintr-un extract provenit din ovare de suine. În 1931, biochimiștii americani H.L. Fevold, F.L. Hisaw și S.L. Leonard au descoperit hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulator (FSH), odată cu izolarea, în același an, de către Butenandt și Kurt Tscherning a hormonilor sexuali masculini. Foarte curând după aceea, biochimistul elvețian Leopold Ruzicka (1887-1976) a adus și prima dovadă a structurii sterodice a hormonilor sexuali, iar grupul lui Butenandt a realizat în 1939prima sinteză a progesteronei din colesterol (Premiul Nobel pentru Chimie, 1939).

Progesterona sintetică, denumită „progestină" a fost utilizată în anul 1950 pentru dezvoltarea primelor contraceptive orale feminine de către americanii Gregory Pincus, Min-Chueh Chang și John Rock.

12.2. Organele și țesuturile secretoare de hormoni sexuali feminini

Hormonii sexuali feminini – **estrogeni** și **progestativi**-sunt hormoni care la femei influenţează dezvoltarea organismului, acționând între pubertate și menopauză. Aceștia controlează dezvoltarea aparatului reproducător feminin, apariția și menținerea caracterelor sexuale secundare, reglează ciclul ovarian, gestația, nașterea și lactația.În cadrul acestor funcții fiziologice, exercită și efecte neuroendocrine, adică determină anumite aspecte ale comportamentului feminin.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii estrogeni şi progestativi sunt secretaţi majoritar şi în diferite proporţii de ovare, placentă şi cortexul suprareanal. În anumite etape ale ciclului hormonal sunt secretaţi şi de trompele uterine, uter şi vagin. Pe lângă sinteza ovariană, estrogenii se formează în cantităţi mici în testicul şi alte ţesuturi (ficat, piele).În timpul sarcinii (gestaţiei) unitatea feto-placentară sintetizează cantităţi importante de progesteronă.

Ovarul este un organ ovoid, uşor turtit, ce cântăreşte în jur de 4-8 g. Din punct de vedere histologic, compartimentele sale funcţionale sunt:

- compartimentul folicular (zona corticală, secretă estrogeni),
- compartimentul corpului galben (cu celulele tecale luteinizante, secretă în principal progesterona) şi
- compartimentul stromal (celulele stromei ovariene, care secretă în principal estrogeni).

Zona corticală a ovarului este alcătuită din stromă laxă, cu celule conjunctive alungite şi fibre, unde se găsesc foliculii ovarieni în diferite stadii de dezvoltare. **Zona medulară** a ovarului este reprezentată de un ţesut conjunctiv cu fibre musculare netede, vase sangvine şi terminaţii nervoase (figura 12.1.).

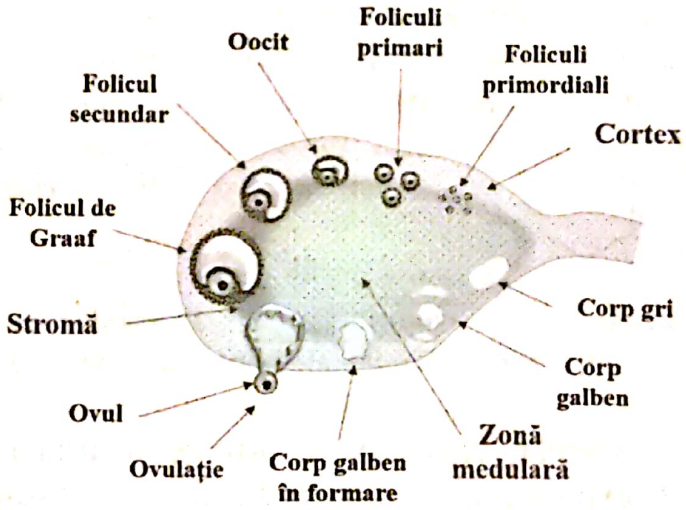


Figura 12.1. Structura ovarului - evidenţierea diferitelor stadii de dezvoltare ale foliculilor ovarieni

Folicului de Graaf reprezintă unitatea morfofuncţională a ovarului - în cursul vieţii din cei 400.000 foliculi primordiali doar 300-400 ajung la maturitate, sunt eliberaţi şi pot fi fecundaţi.

Folicului de Graaf este, la rândul său, constituit dintr-o teacă externă (conjunctivă), o teacă internă (formată din celule glandulare) şi o cavitate foliculară ce cuprinde ovocitul. Ovocitul suferă două diviziuni de maturare (diviziune meiotică) şi se transformă în ovul care devine apt pentru fecundaţie.

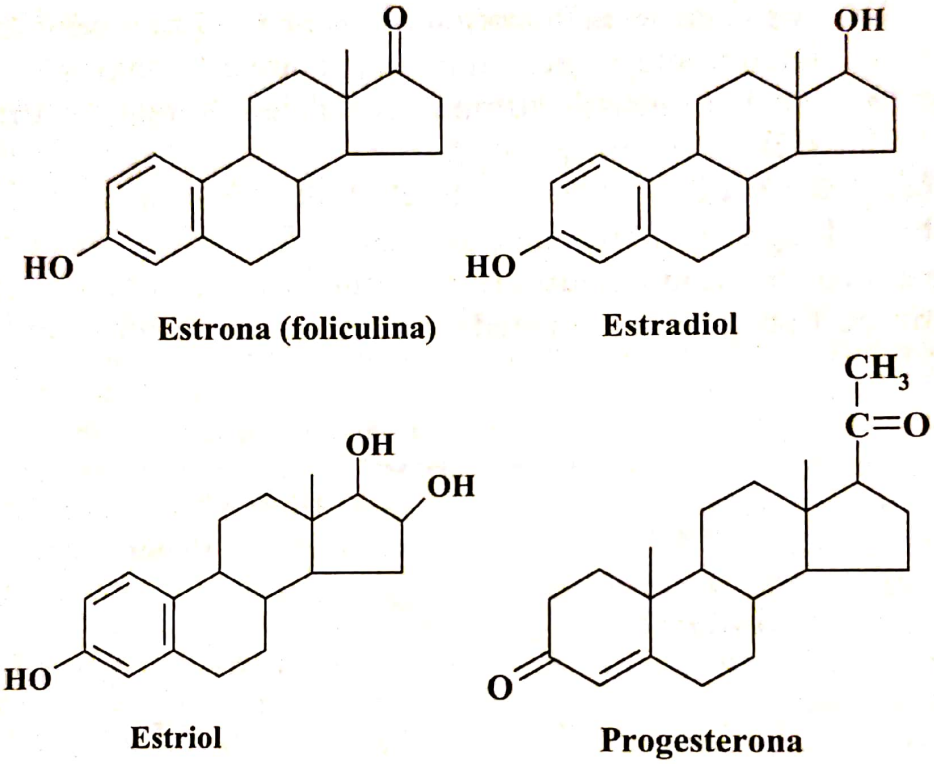
Scanned with OKEN Scanner

12.3. Structurile hormonilor estrogeni şi progestativi

Hormonii estrogeni – estrona (foliculina), estradiolul şi estriolul - sunt derivaţi de la estran (C18), la care nucleul A are structură aromatică.

Hormonul progestativ – **progesterona -** este derivat de la pregnan (C21) (figura 12.2.).

Estrogenul natural cu cea mai mare activitate biologică este 17-β-estradiolul, urmat de estronă şi estriol.



Estrona (foliculina) **Estradiol**

Estriol **Progesterona**

Figura 12.2. Structurile chimice ale hormonilor sexuali feminini

Principalul hormon estrogen de origine ovariană este 17-β-estradiolul; în ţesuturile extraovariene se formează mai ales estronă.

12.4. Biosinteza hormonilor sexuali feminini

Hormonii estrogeni şi progesterona sunt sintetizaţi pornind de la molecula de colesterol, în cadrul procesului complex al steroidogenezei. Progesterona, hormon secretat de corpul galben, este precursorul comun al tuturor hormonilor steroidici. Estrogenii sunt sintetizaţi prin aceleaşi reacţii intermediare ca şi androgenii. Se obţine ca intermediar androstendiona, care este transformată în continuare pe două căi diferite (figura 12.3. şi 12.4.).

Scanned with OKEN Scanner

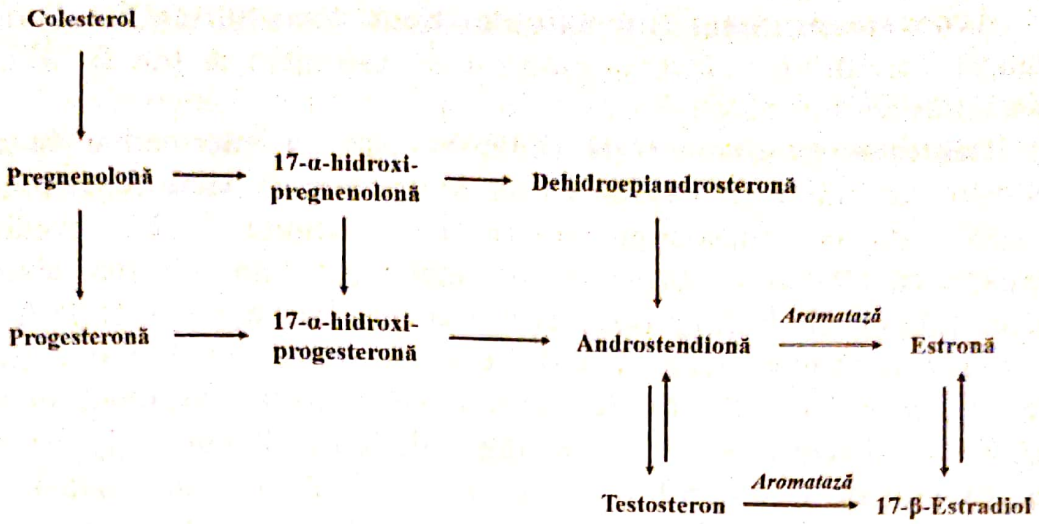


Figura 12.3. Schema generală a biosintezei hormonilor sexuali feminini

Ovarele conţin o formă a 17-β-hidroxisteroid dehidrogenazei care favorizează producerea testosteronului din androstendionă. Transformarea androgenilor în estrogeni are loc sub acţiunea unui sistem enzimatic denumit **aromatază**. Androstendiona poate fi hidroxilată la C_{19}, etapă urmată de eliminarea acestui atom sub formă de dioxid de carbon şi aromatizarea nucleului A, cu formarea estronei, sau poate fi transformată mai întâi în testosteron, iar prin aromatizarea acestei molecule rezultă 17-β-estradiol. Estrona şi estradiolul se pot transforma reversibil unul în celălalt sub acţiunea unei 17-β-reductaze.

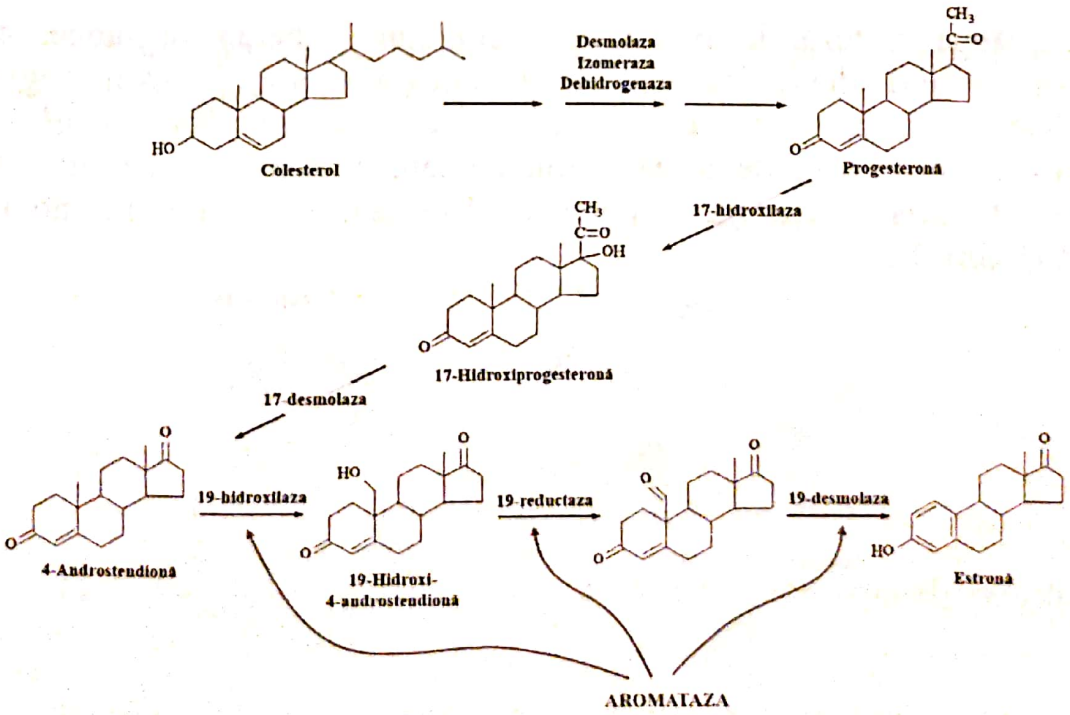


Figura 12.4. Biosinteza estronei - reacţiile şi enzimele care transformă androstendiona în estronă

Scanned with OKEN Scanner

Aromataza poate constitui o țintă terapeutică; inhibitorii de aromatază determină reducerea sintezei de estrogeni și pot fi utilizați în terapia cancerului de sân.

Dehidroepiandrosterona (DHEA) este un intermediar în sinteza hormonilor steroidici, fie că este vorba de hormonii sexuali feminini, fie că este vorba de cei masculini (figura 12.3., figura 13.2.). Studiile au demonstrat că DHEA și forma sa sulfatată reprezintă cele mai abundente forme circulante ale hormonilor steroizi la om. La vârstnici, DHEA are un efect imunomodulator, determinând creșterea numărului de monocite și de celule *natural killer* (NK); în plus îmbunătățește forța musculară, densitatea osoasă și stimulează sinteza de procolagen de la nivel cutanat. De asemenea, reduce nivelul de colesterol și sensibilitatea tisulară la acțiunea insulinei. Reducerea nivelului circulant de DHEA se corelează cu riscul de instalare al afecțiunilor cardiovasculare, dar și cu insuficiența suprarenală.

Sinteza de estrogen este maximă la femeile tinere și se diminuează odată cu înaintarea în vârstă, spre menopauză, când încetează. În general, după vârsta de 40 de ani, femeile ating etapa numită perimenopauză, când ciclul estral devine neregulat, și pot apărea o serie de tulburări comportamentale, de stare de spirit. Menopauza (suspendarea secreției de hormoni sexuali feminini) se instalează în general după vârsta de 45-50 de ani.

Ovarectomia la femeile adulte (pre-menopauză) determină suspendarea ciclului estral însoțită de atrofia uterului și a vaginului.

12.5. Secreția și transportul sangvin al hormonilor ovarieni

După sinteză, hormonii estrogeni sunt eliberați în sânge; nu se cunosc forme de depozitare. Estrogenii sunt transportați la nivel sangvin de proteine specifice, cum ar fi SHBG (*sex hormone-binding globulin*). Progesterona se leagă de aceeași proteină care fixează și cortizolul (CBG – *cortisol-binding globulin*). Afinitatea CBG pentru cei doi hormoni este egală (figura 12.5.).

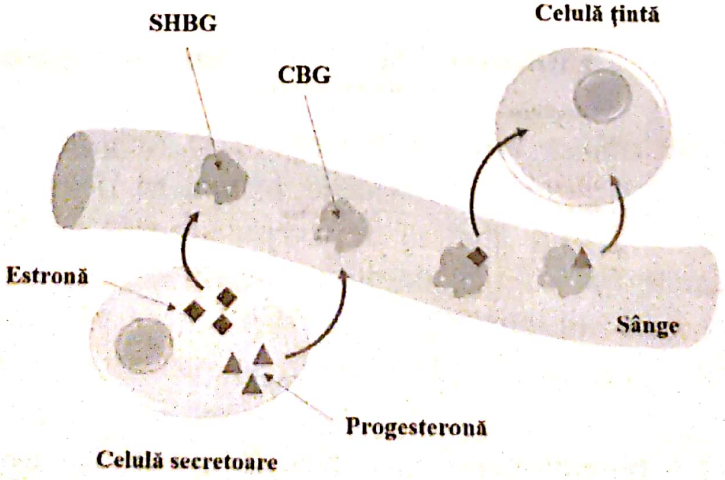


Figura 12.5. Transportul sangvin al hormonilor sexuali feminini

Scanned with OKEN Scanner

12.6. Catabolismul hormonilor sexuali feminini

Catabolismul estrogenilor are loc predominant în ficat; catabolitul principal este estriolul, acesta fiind eliminat după conjugare pe cale biliară şi apoi intestinală (figura. 12.6.).

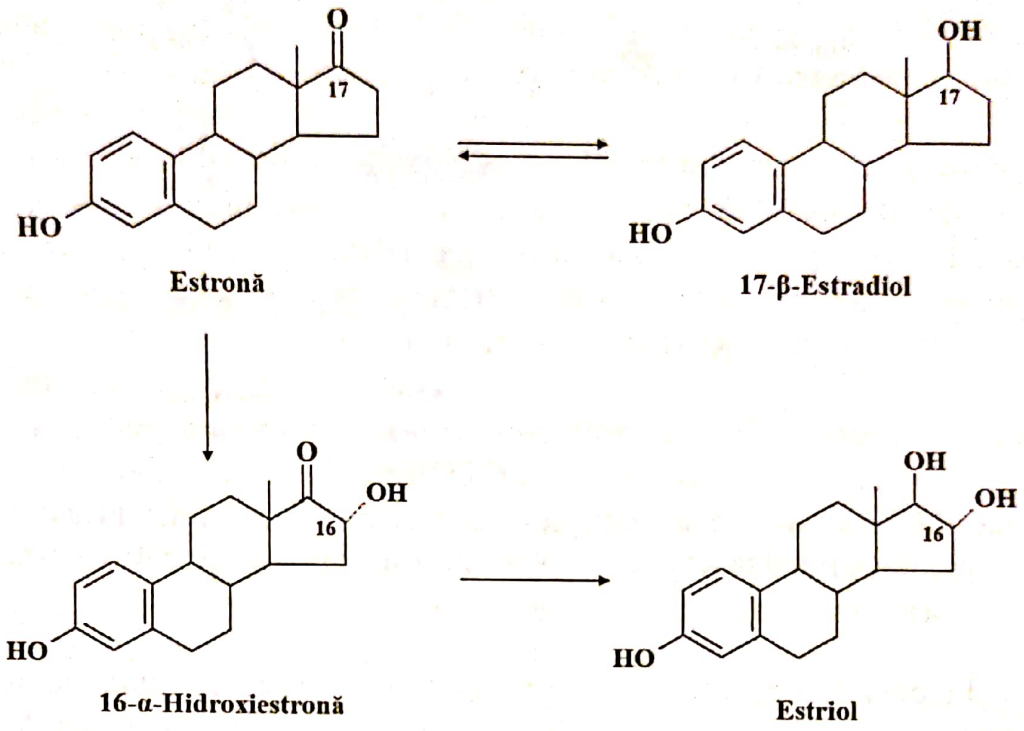


Figura 12.6. Schema generală a catabolismului hormonilor estrogeni

Catabolitul principal al progesteronei este pregnandiolul, eliminat pe cale renală sub formă de 20-glucuronid (figura. 12.7).

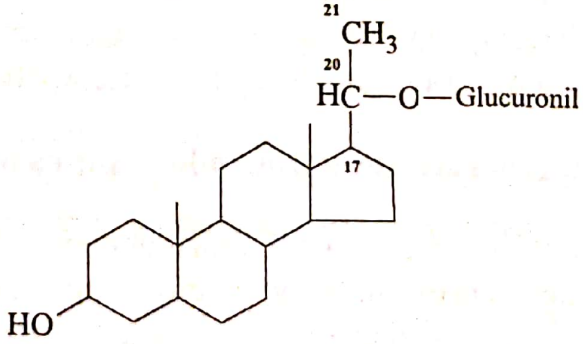


Figura 12.7. Structura 20-glucuronid pregnandiol

12.7. Mecanismul de acţiune al hormonilor sexuali feminini la nivel celular

Hormonii sexuali feminini interacţionează cu receptorii intracelulari (nucleari) şi activează transcrierea unor gene specifice.

Scanned with OKEN Scanner

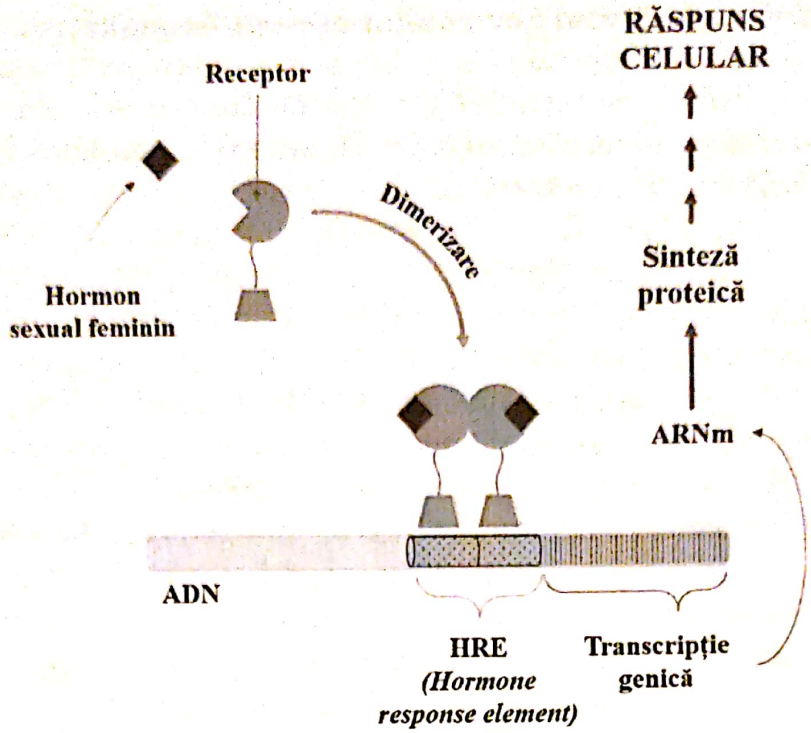


Figura 12.8. Hormonii estrogeni şi progesteronul îşi exercită acţiunea direct la nivel de genom, prin legarea de receptorii nucleari specifici şi reglarea exprimării unor gene

Fiecare receptor nuclearare un domeniu de legare, unde se ataşează hormonul, şi un alt domeniu unde se realizează interacţiunea cu ADN, la nivel de ***hormone-response element*** **(HRE)**.Legarea hormonuluideterminã dimerizarea receptorului şi stimularea transcrierii genice, urmată de biosinteza unor proteine specifice (figura 12.8.).

Prin acest mecanism, se explică multitudinea efectelor biologice ale hormonilor sexuali feminini şi efectele diferite, caracteristice, ale estrogenilor şi progesteronului asupra organismului şi a metabolismului.

12.8. Efectele generale ale estrogenilor asupra organismului

Estrogenii au numeroase efecte morfogenetice care sunt evidente după pubertate şi sunt reprezentate de manifestarea caracterelor sexuale primare şi secundare la femei: dezvoltarea organelor genitale externe de tip feminin, creşterea glandelor mamare, depunerea tipic feminină a ţesutului adipos (forma corpului tipic feminină), timbrul vocii, reducerea creşterii în înălţime şi a masei musculare.

Totodată, estrogenii exercită efecte la nivelul sistemului nervos central şi determinăcomportamentul tipic feminin. Fluctuaţiile estrogenilor/ reducerea concentraţiei plasmatice, sunt asociate cu modificări ale stării psihice (se explică astfel depresia *post-partum*/post-menopauză).

Scanned with OKEN Scanner

12.8.1. Efectele estrogenilor la nivelul țesuturilor țintă. Efectele metabolice

La nivelul **ovarelor** estrogenii acționează ca adevărați „hormoni de creștere" asupra foliculilor ovarieni, prin stimularea sintezei *de novo* a receptorilor pentru estrogeni, FSH și LH (acțiune directă), precum și prin creșterea sensibilității celular-foliculare la acțiunea gonadotropinelor (acțiune indirectă). La nivelul **trompelor uterine** determină creșterea numărului și înălțimii celulelor ciliate.

La nivelul **uterului**, estrogenii produc modificări caracteristice fazei proliferativea ciclului endometrial, în care cresc toate structurile (glande, stromă, vase) și **induc proliferarea mucoasei uterine** pregătind-o pentru acțiunea progesteronului (acțiune permisivă). Sub acțiunea estrogenilor, colul uterin suferă modificări importante (crește cantitativ glera în cursul fazei foliculare a ciclului ovarian).

Efectele metabolice ale estrogenilor explică și prezența anumitor aspecte patologice legate de dezechilibrele în biosinteza hormonală.

Astfel, estrogenii determină retenție tisulară de apă și de sodiu (generează edeme premenstruale). Ei induc o creștere a nivelul plasmatic al angiotensinogenului (substrat pentru renină), ceea ce determină formarea angiotensinelor și apariția hipertensiunii arteriale.

Estrogenii modulează metabolismul lipidic, prin **scăderea colesterolul total și a fracțiunii LDL concomitent cu creșterea HDL**, și creșterea discretă a trigliceridemiei. Astfel, se explică efectul general antiaterogen al estrogenilor, și incidența mai redusă a complicațiilor aterosclerotice (infarct, accidente vasculare) înainte de menopauză, la femei, comparativ cu bărbații.

Asupra metabolismului fosfo-calcic, estrogenii acționează prin scăderea resorbției osoase și a concentrației de parathormon;sub stimulul estrogenic scade excreția urinară de calciu, se reduce numărul și activitatea osteoclastelor. Astfel, se explică de ce după menopauză se instalează osteoporoza. Estrogenii stimulează, de asemenea, închiderea epifizelor osoase.

Alte efecte ale estrogenilor se manifestă asupra **echilibrului fluido-coagulant**: unele date clinice au demonstrat **creșterea riscului de tromboembolism** prin administrarea de estrogeni. Asupra **eritropoiezei** manifestă un efect inhibitor prin scăderea captării fierului. La nivelul **tegumentelor, estrogenii exercită un** efect trofic, prin stimularea sintezei proteice, și antagonizează acțiunea testosteronului asupra glandelor sebacee, fluidificând secreția acestora (preparatele cu estrogeni sunt utilizate în tratarea acneei juvenile).

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, estrogeni pot induce următoarele modificări biochimice:

- proliferarea epiteliului vaginal şi a endometrului, însoţită de creşterea activităţii fosfatazei alcaline la nivel endometrial;
- creşterea cantităţii de glicogen de la nivelul celulelor epiteliale vaginale;
- intensificarea procesului de glicoliză cu acumulare de acid lactic (substratul este probabil reprezentat de glicogenul vaginal) cu creşterea acidităţii locale (pH 4,0-5,0), ceea ce favorizează proliferarea florei bacteriene locale;
- accelerarea sintezei de proteine la nivel uterin;
- stimularea activităţii izocitrat-dehidrogenazei, ceea ce intensifică consumul de oxigen la nivelul ţesuturilor sensibile la estradiol;
- retenţia de Na^+, Cl^- şi apă.

12.8.2. Efectele generale ale hormonilor progestativi la nivelul ţesuturilor ţintă. Efectele metabolice

Progesteronul exercită **efecte directe** – în procesul de diferenţiere celulară, la nivelul ţesuturilor implicate direct în reproducere, mai ales la nivel uterin, şi **indirecte** – prin intervenţie sistemică la nivelul metabolismului intermediar. Spre exemplu, s-a evidenţiat o creştere a temperaturii corporale în faza luteală a ciclului ovarian; acest proces este independent de estrogeni şi de hormonii tiroidieni, fiind dependent de progesteronă.

Progesterona acţionează, în general, asupra ţesuturilor care au fost "pregătite" de estrogeni (asupra cărora au acţionat iniţial hormonii estrogeni).

Efectele hormonilor progestativi se înregistrează şi la nivelul **trompelor uterine**: progesterona acţionează după foliculină, are acţiune de favorizare-protejare a sarcinii. Ea determină declanşarea activităţii secretorii a mucoasei trompelor uterine şi accelerarea mişcărilor ciliare în primele două zile după ovulaţie (în condiţiile pregătirii estrogenice prealabile) şi produce o creştere a tonusului musculaturii trompelor uterine.

Uterul reprezintă cel mai important organ ţintă al progesteronei. La nivelul endometrului pregătit de estrogeni se produc modificări caracteristice – glandele endometriale se dilată, apare un aspect dantelat, endometrul fiind direct implicat în implantare; are **acţiuneantiestrogenică** – efect protector faţă de riscul de declanşare a hiperplaziei endometriale şi a cancerului endometrial, şi determină reducerea contracţiilor spontane uterine. Lanivelul **colului uterin**, progesteronul determină diminuarea

Scanned with OKEN Scanner

cantitativă a secreţiei de mucus cervical şi modifică proprietăţile fizico-chimice ale acesteia. În acest fel se explică scăderea penetraţiei spermatice în faza luteală a ciclului estral şi în primele luni de sarcină.

La nivelul **glandelor mamare**, progesteronul stimulează diferenţierea celulară a acinilor glandulari. Prin mecanisme specifice, progesterona se opune acţiunii proliferative a estrogenilor asupra ţesutului mamar şi exercită un efect protector faţă de instalarea cancerului mamar.

De asemenea, progesteronul induce următoarele modificări biochimice:

- Creşterea cantităţii de glicogen, mucină şi lipide la nivelul celulelor epiteliale endometriale;
- Reducerea activităţii fosfatazei alcaline la nivelul endometrului;
- Creşterea temperaturii bazale (în cursul fazei luteale a ciclului estral) datorită creşterii metabolismului bazal;
- În doze mari, progesteronul exercită un efect androgenic.

12.9. Reglarea biosintezei şi secreţiei de hormoni sexuali feminini

Sinteza şi secreţia hormonilor ovarieni este reglată de **gonadotropinele hipofizare – LH(hormonul luteinizant)** şi **FSH(hormonul foliculostimulator)**, iar acestea, la rândul lor, sunt reglate de către **gonadoliberina hipotalamică(GnRH)**. FSH stimulează secreţia de estrogeni şi dezvoltarea foliculilor ovarieni, iar LH stimulează producţia de estrogeni şi progesteronă de către ovar şi controlează ciclul ovarian (figura 12.9.).

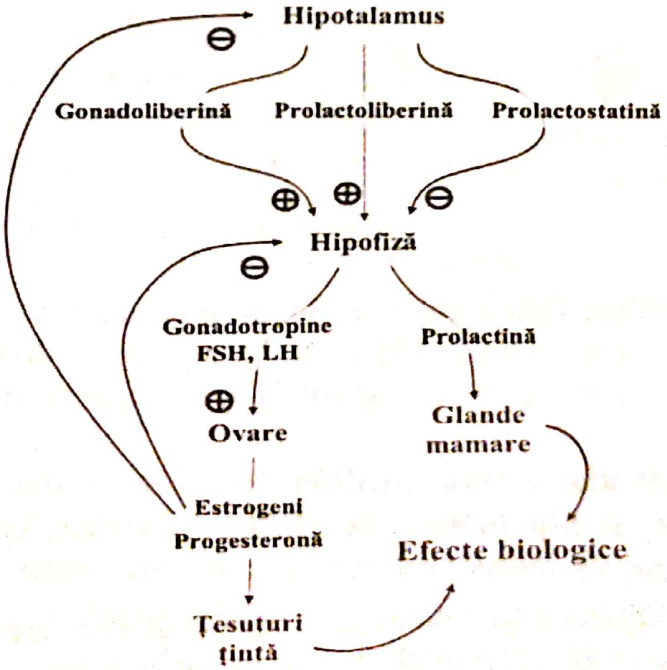


Figura 12.9. Schema generală a reglării secreţiei de hormoni sexuali feminini

Scanned with OKEN Scanner

12.10. Activitatea sistemului reproducător feminin. Ciclul estral

Activitatea sistemului reproducător feminin este determinată prin manifestări periodice, controlate dehipotalamus şi de hipofiză, constând în modificări ovariene, uterine şi vaginale, care în ansamblu constituie ciclul estral.

Ciclul estral este caracteristic perioadei adulte, între pubertate şi menopauză şi are o durata medie de 28 zile. În cursul acestui ciclu estral, constituit din două faze **-faza foliculară (proliferativă) şi faza luteală (secretorie)**, are loc dezvoltarea ovulului din foliculul ovarian (figura. 12.10.).

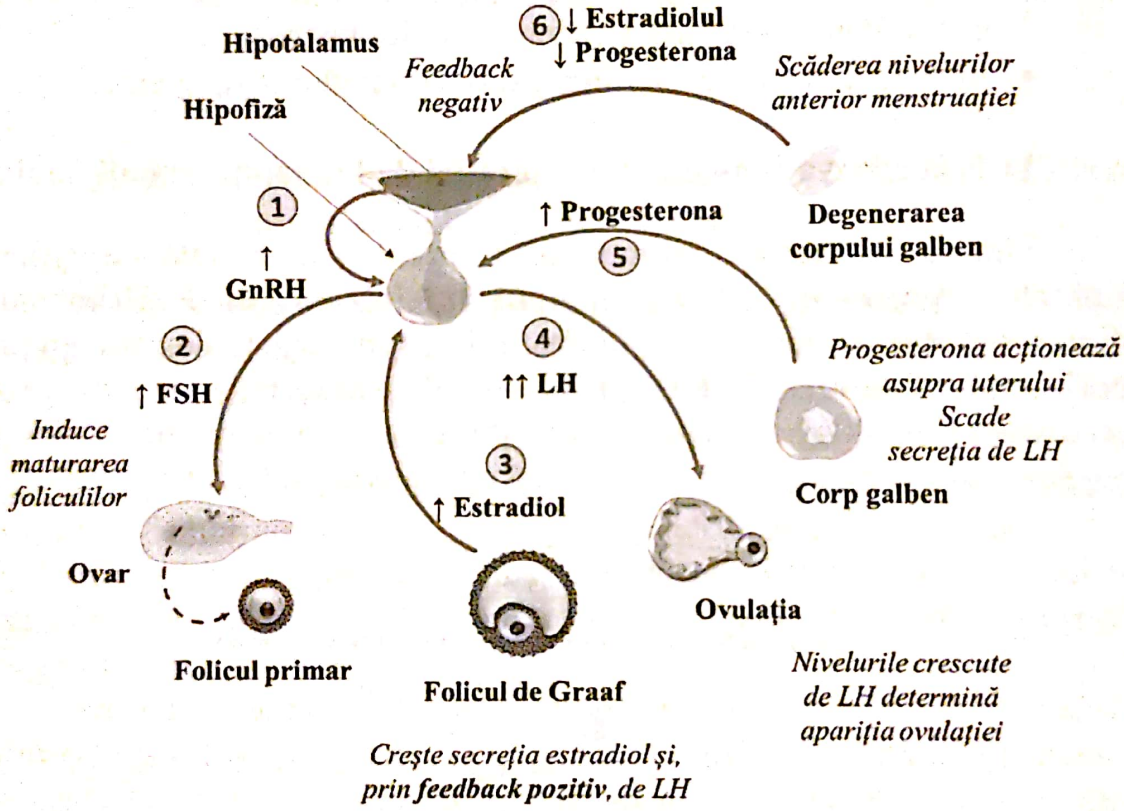


Figura 12.10. Controlul endocrin secvențial al ciclului ovarian sub acțiunea gonadotropinelor hipofizare – LH şi FSH, şi a gonadoliberinei hipotalamice (GnRH)

Faza foliculară (sau proliferativă) se desfăşoară sub **control hipofizar (FSH) şi hipotalamic (GnRH)**. În această etapă au loc următoareleevenimente:

- Foliculul se maturează, devine glandă cu secreţie internă - **secretă estrogeni** - care pregătesc mucoasa uterină pentru acţiunea progesteronului;

Scanned with OKEN Scanner

- Folicululse maturează şi se deplasează către suprafaţa ovarului;
- După 12-14 zile de la ciclul anterior, foliculul matur rupe peretele ovarian şi expulzează ovulul în trompele uterine, deci are loc **ovulaţia**;
- De la nivelul trompelor, ovulul este condus spre uter –această perioadă în care ovulul se regăseşte la nivelul trompelor este perioada fertilă.

Faza luteală (sau secretorie) se desfăşoară sub **control hipofizar (LH şi prolactina) şi hipotalamic (GnRH şi prolactoliberina)**. În această etapă au loc următoareleevenimente:

- Foliculul rupt se metamorfozează în **corp galben – glandă cu secreţie internă care produce progesterona**;
- Progesterona are ca organ ţintă uterul;
- Progesterona determină dantelarea mucoasei uterine, pe care o pregăteşte pentru ovoimplantare;

Sunt două situaţii posibile:

- Fecundarea s-a produs – apare secreţia de **gonadotropină corionică**, aceasta are **rolul de a menţine funcţia corpului galben pe parcursul sarcinii**;
- Fecundarea nu s-a produs – mucoasa involuează, corpul galben involuează, scade brusc secreţia de progesteron şi apare menstruaţia.

Corpul galben (*corpus luteum*) se dezvoltă din foliculul ovarian în cursul fazei luteale a ciclului estral, în urma eliberării din folicul a unui ovocit secundar, în timpul ovulaţiei. Foliculul formează mai întâi un *corpus hemorragicum,* iar apoi se va transforma în *corpus luteum*. În timp ce ovocitul traversează tubul Fallopian şi ajunge în uter, *corpus luteum* rămâne în ovar şi începe să secrete progesterona.

12.10.1. Dinamica hormonală în cadrul ciclului estral

Ciclul estral este asociat cu o serie de modificări hormonale succesive:

- Scăderea concentraţiei steroizilor plasmatici (asociată menstruaţiei) determină **stimularea secreţiei hipotalamice de GnRH**;
- GnRH acţionează la nivel hipofizar şi **stimulează secreţia de FSH** care determină, la nivel ovarian, **secreţia de estrogeni** şi maturarea foliculului de Graaf;

Scanned with OKEN Scanner

- **La jumătatea ciclului estral se produce creşterea bruscă a concentraţiei de estrogeni (36h) care, în loc să inhibe hipofiza, acţionează la nivel hipofizar prin *feedback* pozitiv, stimulând eliberarea de FSH şi LH;**
- **În aceste condiţii se produce ruperea peretelui ovarian şi expulzarea foliculului – ovulaţia;**
- Corpul galben produce progesteronă sub influenţa LH;
- **În absenţa sarcinii**, estradiolul şi progesterona vor inhiba prin ***feedback* negativ**la nivel hipotalamic eliberarea GnRH, scade sinteza de FSH şi LH, corpul galben involuează, nivelurile hormonale scad şi apare menstruaţia (figura 12.11. şi 12.12.).

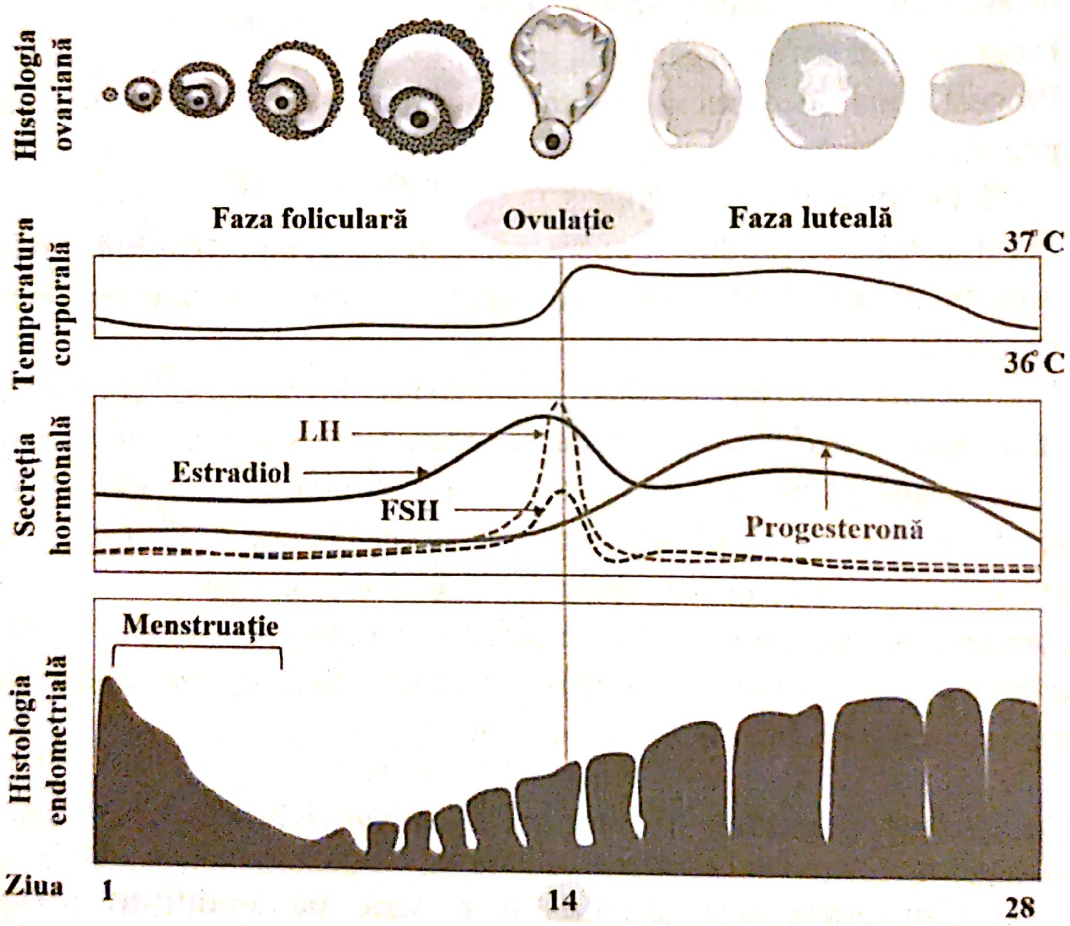


Figura 12.11. Schemă de ansamblu privind dinamica secreţiei hormonale şi schimbările histologice la nivel ovarian şi endometrial ce au loc în cursul ciclului estral (28 zile)

Scanned with OKEN Scanner

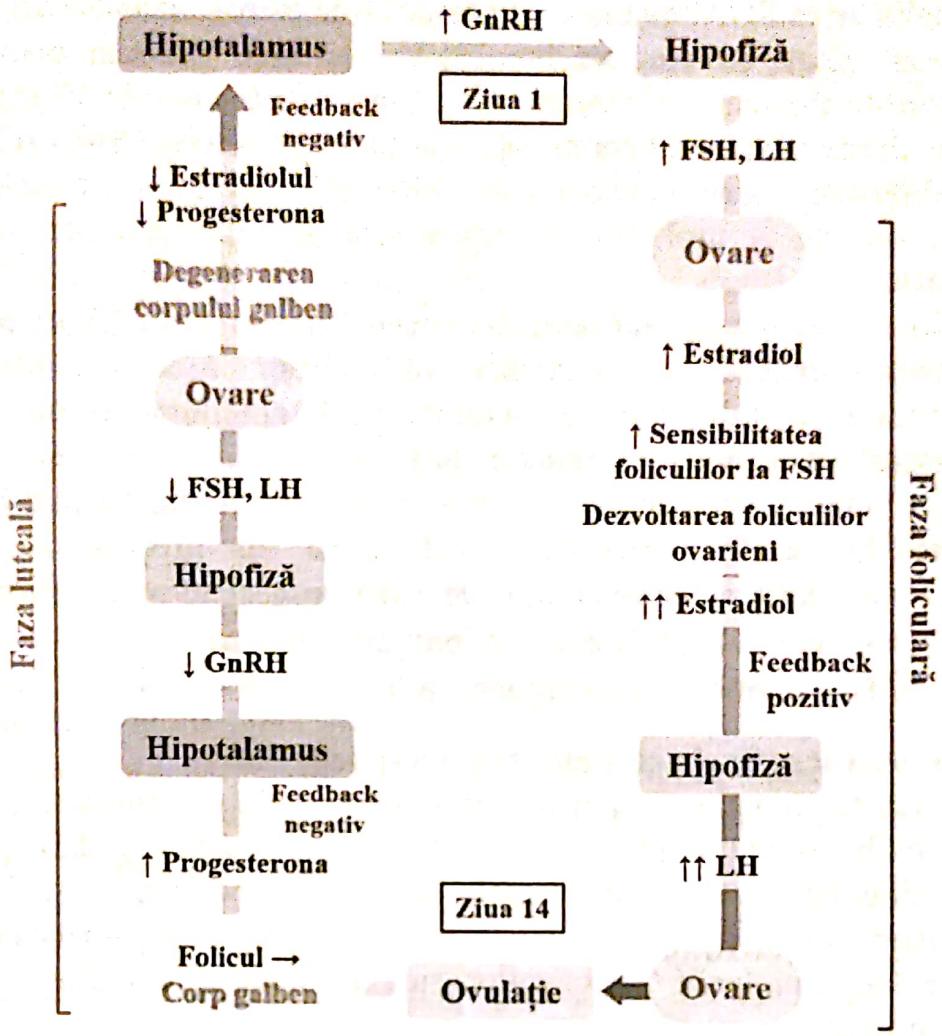


Figura 12.12. Dinamica hormonală şi succesiunea de evenimente ale ciclului estral

12.11. Utilizarea terapeutică a hormonilor sexuali feminini

În prezent administrarea exogenă de hormoni estrogeni şi progestativi se utilizează în câteva situaţii:

- pentru efectul de tip contraceptiv;
- ca terapie de substituţie hormonală în menopauză;
- pentru tratarea tulburărilor ciclului estral.

12.11.1. Contraceptivele hormonale

Contraceptivele hormonale au fost introduse în terapie în anul 1960, având un impact major asupra societăţii; acestea sunt printre cele mai folosite forme farmaceutice din lume.

În 1961 *Food and Drug Administration* (FDA) a aprobat utilizarea preparatului **ENOVID** ca fiind primul produs contraceptiv autorizat pentru

Scanned with OKEN Scanner

comercializare în SUA; acesta conţinea doze de estrogen de 2-5 ori mai mari şi respectiv doze de compus progestativ de 5-10 ori mai mari faţă de concentraţiile existente în contraceptivele utilizate în prezent. Ulterior, a fost lansat în Germania primul contraceptiv aprobat în Europa (**Anovar**).

Acţiunea contraceptivă este asigurată de agenţi terapeutici cu structuri diferite – molecule de tip estrogenic, dar şi molecule de tip progestativ.

În afara acţiunii contraceptive, aceste preparate pot avea o serie de alte efecte terapeutice (prevenţia tulburărilor asociate menopauzei, ameliorarea unor tulburări ale ciclului estral, ameliorarea unor tulburări dermatologice de origine hormonală, etc).

În funcţie de compoziţie şi de dozele de hormoni pe care le conţin, preparatele contraceptive se pot clasifica în:

- contraceptive combinate estro-progestative;
- contraceptive exclusiv progesteronice;
- contracepţia de urgenţă (pilula de a doua zi).

Contraceptivele combinate estro-progestative

Aceste preparate acţionează prin următoarele mecanisme:

- Inhibă ovulaţia prin suprimarea eliberării FSH şi LH (hormonii administraţi oral acţionează la nivel hipotalamic şi blochează *feedback*-ul pozitiv); lipseşte picul de LH de la jumătatea ciclului estral, nivelurile estrogenilor sunt diminuate, ovulaţia nu se mai produce.
- Modifică secreţia şi structura celulară endometrială; se reduce penetraţia spermatică şi receptivitatea endometrială.
- Modifică sinteza locală de hormoni (prostaglandine) care contribuie la degenerarea corpului galben.

Contraceptivele exclusiv progesteronice

Contraceptivele exclusiv progesteronice pot fi administrate fie oral, fie pe alte căi de administrare:

- Injecţiile contraceptive I.M. (eficacitate 3 luni);
- Sistemele transdermice (plasturi, geluri, *spray*-uri);
- Implanturi subdermice (eficacitate 5 ani);
- Dispozitive intrauterine – cedează lent derivaţi de progesteron, se montează la intervale mari de timp (1-5 ani).

Mecanismul de acţiune al contraceptivelor de tip progesteronic este similar celor estrogenice:

- Determină secreţia de mucus cervical vâscos; se îngroaşă mucoasa cervicală cu reducerea penetraţiei spermatice;

Scanned with OKEN Scanner

- Reduc activitatea ciliară;
- Produc modificări endometriale care nu permit implantarea (favorizează atrofia endometrială) -este împiedicată proliferarea şi dantelarea mucoasei endometriale;
- Inhibă ovulaţia prin suprimarea sintezei de FSH şi LH (inhibă *feedback*-ul pozitiv).

Trebuie menţionat totuşi că, dacă în cazul contraceptivelor combinate, eficacitatea este determinată în principal de inhibiţia ovulaţiei (inhibiţia *feedback*-ului pozitiv), în cazul celor exclusiv progesteronice, eficacitatea este determinată în principal prin modificările anatomice locale (creşterea secreţiei de mucus cervical ce determină funcţia de barieră), şi în mai mică măsură prin inhibiţia ovulaţiei.

Contracepţia de urgenţă (pilula de a doua zi) constă în administrarea unor doze mari de hormoni estrogeni şi progestativi în etapa imediat următoare unui contact sexual neprotejat. Mecanismul de acţiune ce stă la baza eficacităţii metodelor contraceptive de urgenţă constă în :

- inhibiţia ovulaţiei;
- reducerea sensibilităţii endometriale pentru implantare;
- modificarea funcţionării corpului galben (care ar contribui la menţinerea sarcinii);
- creşterea secreţiei de mucus cervical.

Metoda este eficace dacă este folosită aproximativ 72 ore după contactul sexual neprotejat (*morning after pill*); eficienţa este maximă în primele 24 de ore, dar trebuie avut în vedere faptul că prin această metodă nu se întrerupe o sarcină deja instalată.

12.11.2. Terapia de substituţie postmenopauză

Diminuarea secreţiei hormonale la nivel ovarian este un proces care se instalează lent, pe parcursul mai multor ani, până ce menstruaţia încetează. Simptomele menopauzei sunt mai violente în cazul suspendării bruşte a secreţiei hormonale (extirpare chirurgicală a ovarelor),decât în cazul menopauzei naturale.

Tratamentul de substituţie pe parcursul menopauzei cu preparate hormonale (hormoni estrogeni şi progestativi) este aplicat pentru a preveni:

- Osteoporoza;
- Simptomatologia vasomotorie – bufeurile, transpiraţia, parestezиile;
- Afecţiunile cardiovasculare, mai ales infarctul miocardic a cărui incidenţă creşte semnificativ după menopauză.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

HORMONII SEXUALI MASCULINI

13.1. Istoricul descoperirii hormonilor sexuali masculini

Efectele biologice ale androgenilor şi rolul testiculelor au fost cunoscute încă din antichitate, cu mult înainte de identificarea testosteronului ca moleculă activă. Aplicaţiile practice ale acestor cunoştinţe erau castrarea masculină şi tratamentul hipogonadismului prin diferite practici empirice de organoterapie. Zoologul şi fiziologul german Adolph Berthold a realizat în anul 1849 primele studii de endocrinologie experimentală din care reiese rolul testiculelor în dezvoltarea caracterelor masculine. El a studiat efectele extirpării şi reimplantării testiculului de cocoş asupra fertilităţii şi dezvoltării caracterelor sexuale secundare.

În aceeaşi perioadă, anatomistul Franz Leydig (Universitatea din Würzburg) a descris celulele interstiţiale din ţesutul testicular a numeroase specii, fără ca totuşi să elucideze rolul acestora. În anul 1889 Brown Secquard a făcut un autoexperiment cu extract testicular (primele încercări de utilizare terapeutică a hormonilor). Abia în anul 1935, odată cu progresul biochimiei compuşilor steroidici, Ernst Laqueur (Amsterdam) reuşeşte să izoleze din extract testicular de taur un compus cu activitate androgenică mult mai puternică decât androsterona extrasă din urină, şi îi dă numele de testosteron. În acelaşi an, Adolf Butenandt (Gdansk) şi Leopold Ruzicka (Zürich) realizează în colaborare sinteza testosteronului şi deschid perspectiva utilizării sale pe scară largă în preparate farmaceutice.

13.2. Organele şi ţesuturile secretoare de androgeni

Androgenii, hormonii sexuali masculini, sunt secretaţi de:

- testicule,
- cortex suprarenal şi
- în cantitate mică de ovare.

Testiculele sunt organe pereche, de formă ovoidă (4-6 cm, 25g) cu rol bifuncţional – de glandă cu secreţie internă şi externă. **Sinteza de hormoni sexuali masculini** are loc în **celuleleinterstiţiale (Leydig)**, iar procesul de **spermatogeneză** se desfăşoară în **celulele Sertoli** (figura 13.1.).

În parenchimul testicular, **rolul endocrin** este îndeplinit de **celule interstiţiale Leydig**, care secretă principalul hormon sexual masculin, **testosteronul** (testosterona).

Scanned with OKEN Scanner

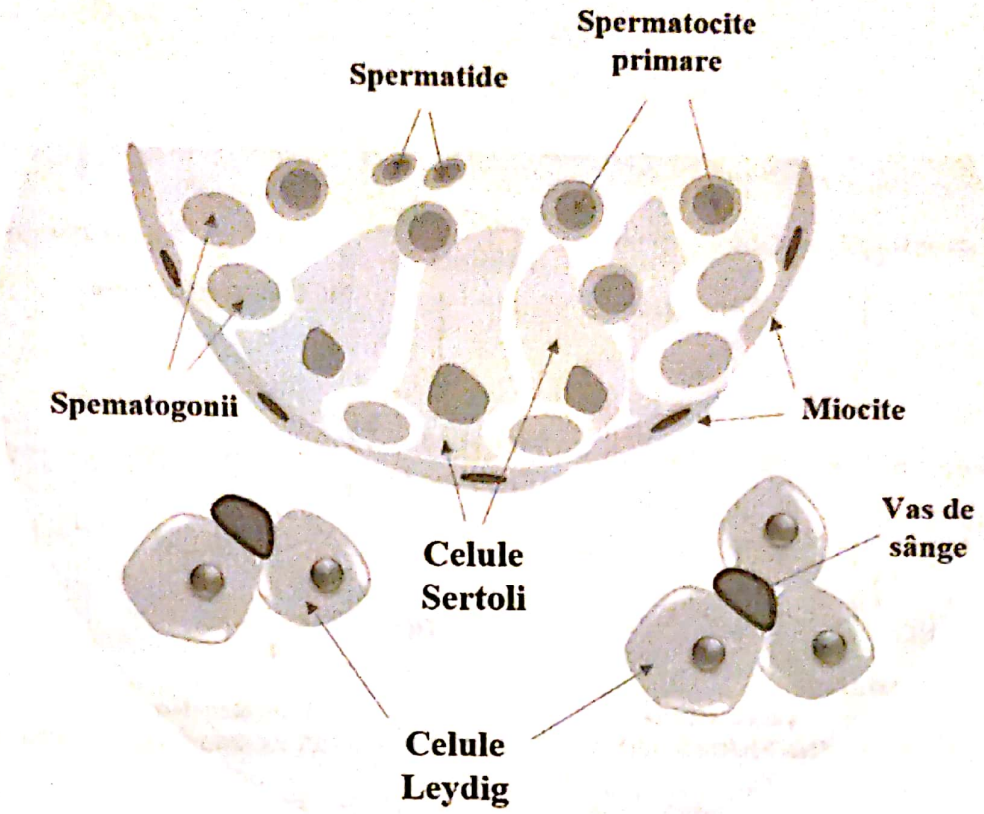


Figura 13.1. Structura histologică a țesutului testicular

13.3. Structura hormonilor androgeni

Din punct de vedere structural, hormonii sexuali masculini sunt derivaţi ai **androstanului (C19)**. Hormonul sexual masculin propriu-zis este testosteronul. Forma activă la nivel tisular este 5-α-dihidrotestosteronul.

Alţi derivaţi - androsteronul şi etiocolanolonul, sunt de fapt produşi de excreţie şi de catabolism ai testosteronului cunoscuţi sub numele de 17-cetosteroizi. Aceştia au origine mixtă, suprarenală şi gonadică.Glandele suprarenale (zona reticulată) secretă corticoizi sexuali, intermediariîn sinteza testosteronului testicular sau rezultaţi prin transformările periferice ale hormonilor circulanţi cu activitate androgenică mai mare sau mai mică: dehidroepiandrosteron (DHEA), androstandiol şi androstendionă (figura 13.2.).

Scanned with OKEN Scanner

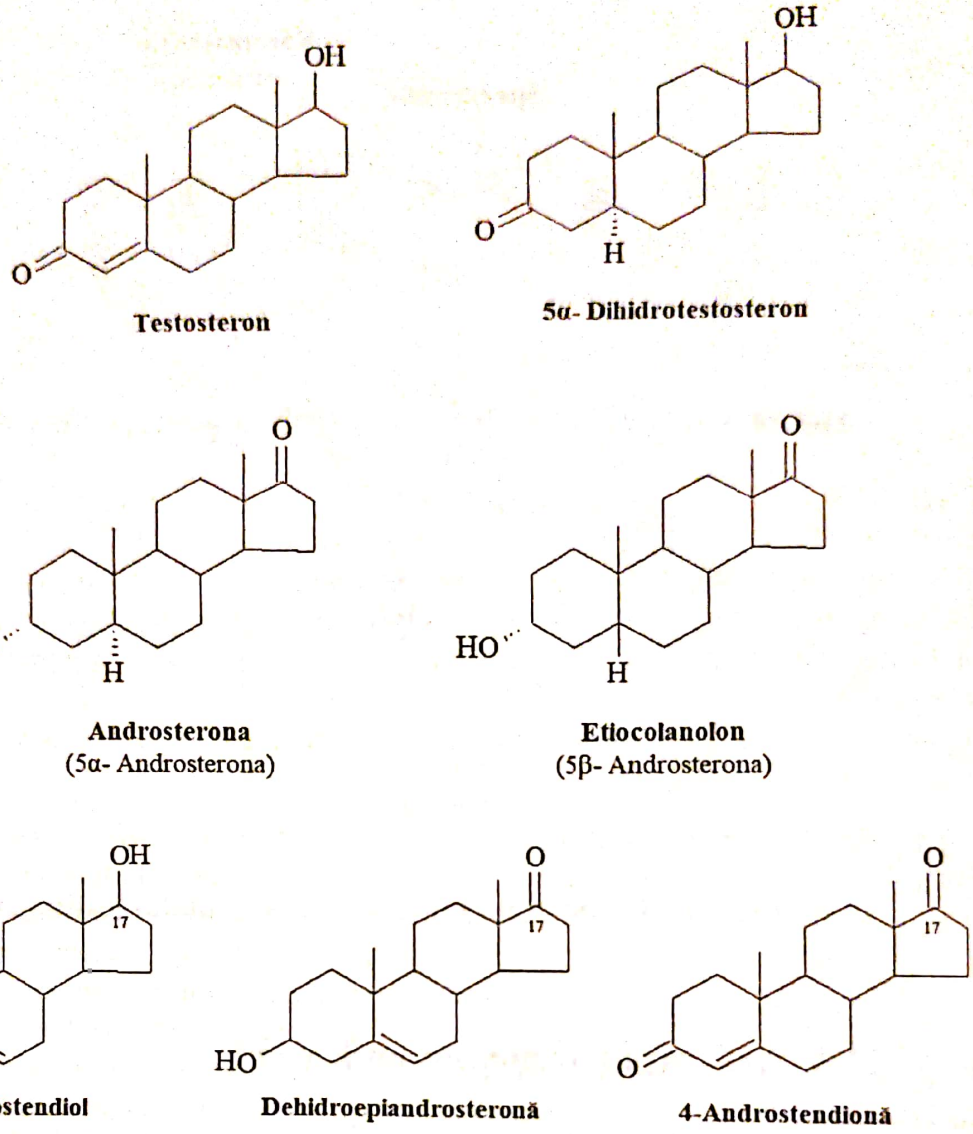


Figura 13.2. Structurile chimice ale hormonilor sexuali masculini

13.4. Biosinteza hormonilor sexuali masculini

Androgenii sunt sintetizați din molecula de colesterol, în cadrul procesului complex al steroidogenezei. Progesterona este precursorul comun al tuturor hormonilor steroizi. Se obțin ca intermediari dehidro-epiandrosteronă și androstendionă care se transformă apoi în testosteron.O cantitate foarte mică de estrogeni se poate obține prin aromatizarea testosteronului și a androstendionei în glandele suprarenale și testicule (figura 13.3.)

Scanned with OKEN Scanner

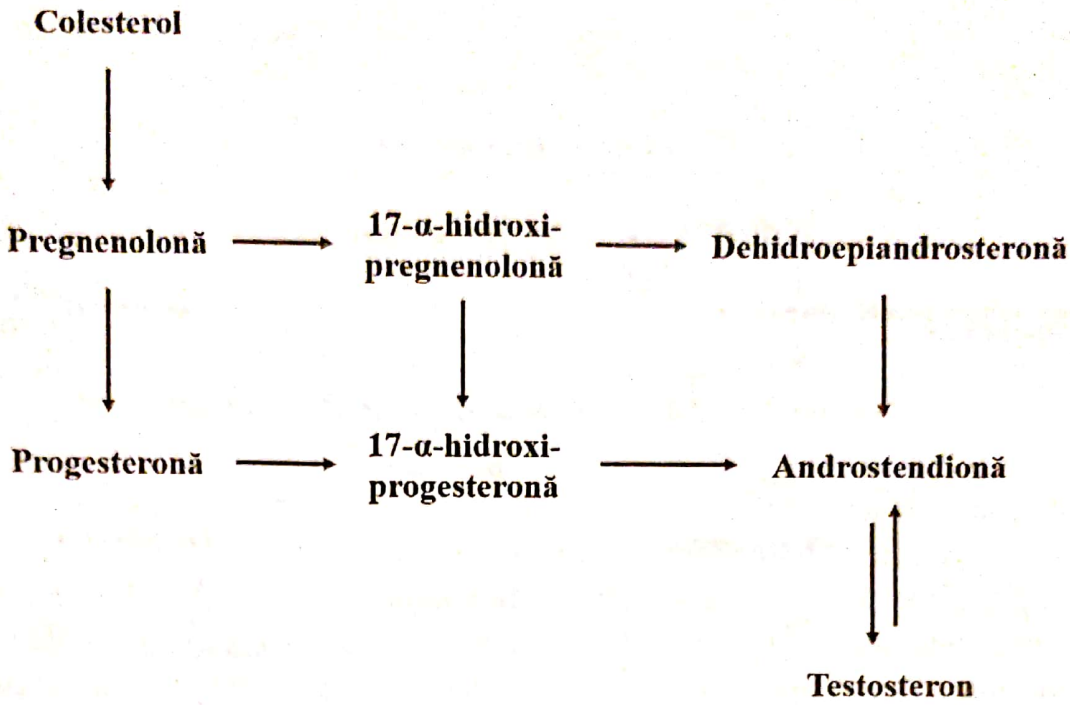


Figura 13.3. Schema generală a biosintezei hormonilor sexuali masculini

Sinteza testosteronului în celulele interstiţiale are loc **prin aceleaşi reacţii intermediare ca şi sinteza de hormoni corticoizi**. Etapa limitantă de viteză este, de asemenea, scindarea catenei laterale din colesterol şi **formarea pregnenolonei**.

Transformarea pregnenolonei în testosteron are loc pe două căi diferite, în funcţie de ordinea în care acţionează ***17-α-hidroxilaza*** şi cuplul ***3-β-hidroxisteroid dehidrogenaza*** şi $\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$ ***izomeraza***.Hormonul luteinizant (LH) reglează expresia ***17-β-hidroxisteroid dehidrogenazei*** (figura 13.4.).

13.5. Biosinteza formei active a testosteronului

Dihidrotestosteronul se formează în ţesuturile ţintă, din testosteronul circulant; de asemenea, testiculul secretă cantităţi mici de dihidrotestosteron (DHT) (figura 13.5.).

Scanned with OKEN Scanner

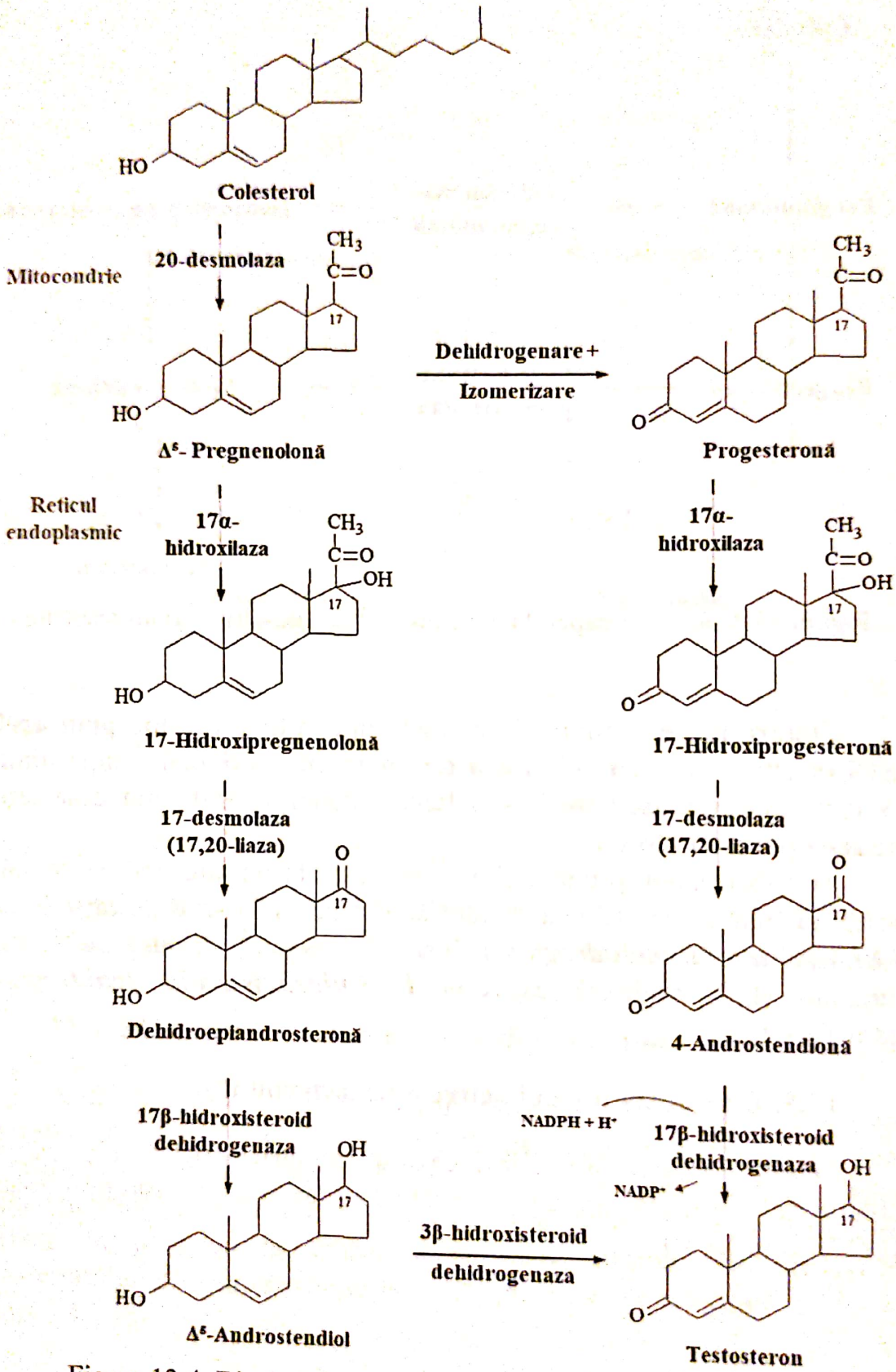


Figura 13.4. Biosinteza testosteronului - cele două căi enzimatice

Scanned with OKEN Scanner

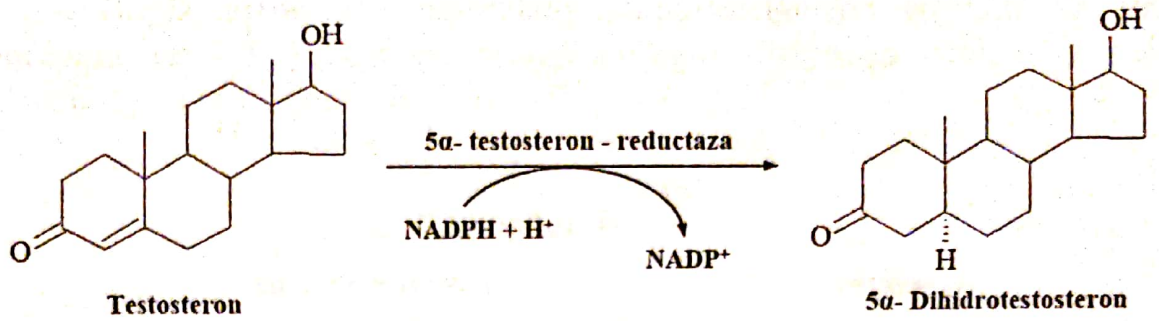


Figura 13.5. Sinteza formei active a testosteronului

Enzima 5-α-testosteron reductaza reprezintă țintă terapeutică; inhibitorii acestei enzime (ex. finasterid) inhibă sinteza formei active a testosteronului și deci stimularea androgenică la nivelul țesuturilor țintă este diminuată. Un astfel de efect este util în tratarea hiperplaziei benigne de prostată, pentru reducerea dimensiunilor acesteia și ameliorarea tulburărilor de micțiune.

13.6. Secreția și transportul sangvin al testosteronului

Hormonul este eliberat în sânge pe măsură ce se formează; nu există forme de depozitare. Transportul plasmatic la nivelul celulelor țintă este efectuat de o proteină care leagă atât testosteronul, cât și estrogenii - SHBG (*sex hormone-binding globulin*) sau TEBG (*testosterone-estrogen-binding globulin*). Proteina are afinitate mai mare pentru testosteron decât pentru estrogeni. SHBG este sintetizată în ficat și producția sa este influențată de o serie de factori: estrogenii cresc sinteza acestei proteine, iar hormonii tiroidieni o scad.

13.7. Catabolismul testosteronului

Testosteronul este catabolizat rapid, în ficat și alte țesuturi, la produși inactivi sau cu activitate androgenică slabă. Formele de excreție sunt **17-cetosteroizii**: androsterona și etiocolanolona, care se elimină prin urină sub formă de glucuronoconjugați și sulfoconjugați.

La nivel ovarian și în țesutul adipos androstendiona se poate transforma în estrogeni, sub acțiunea aromatazei (figura 13.6.).

Scanned with OKEN Scanner

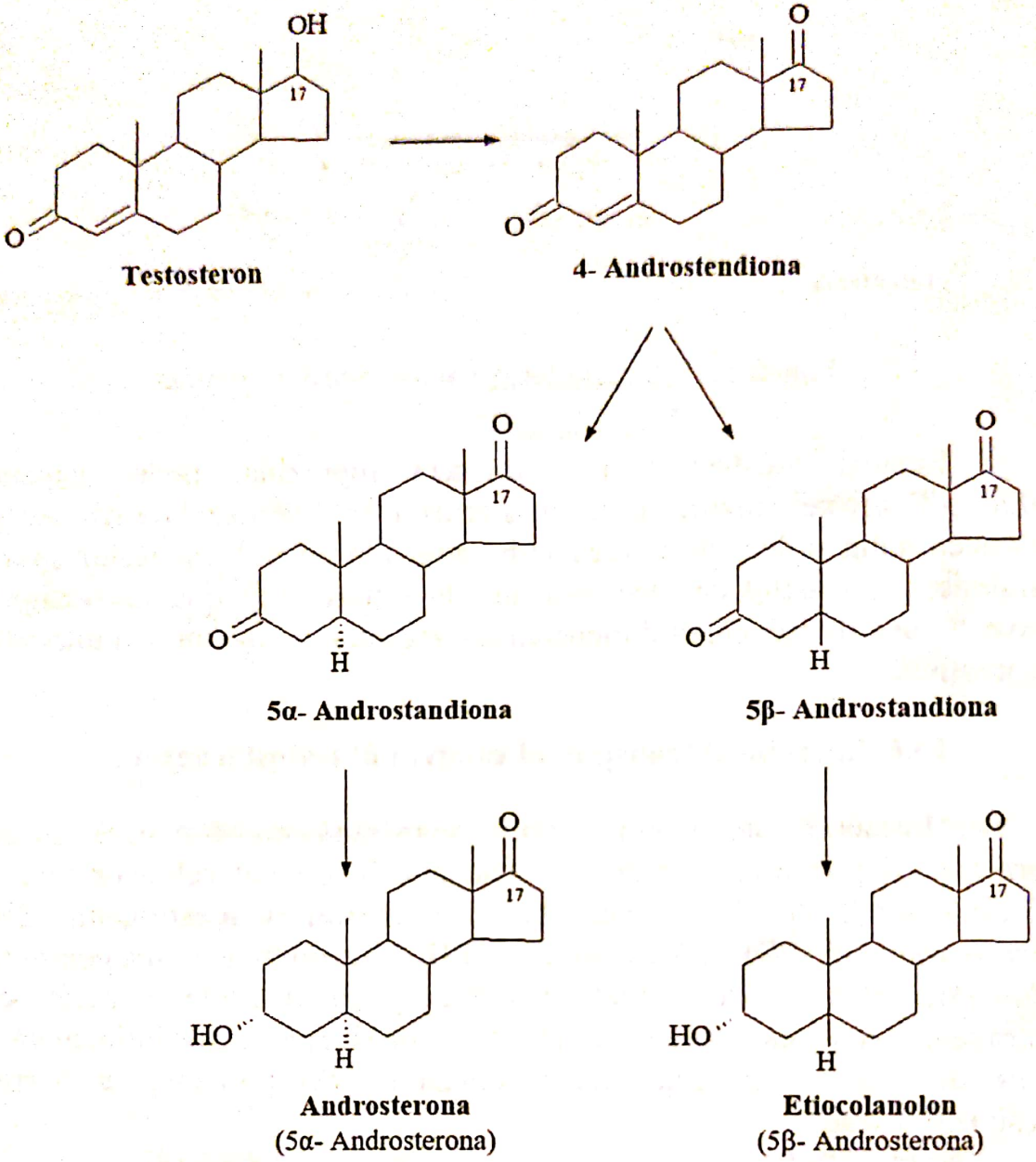


Figura 13.6. Catabolismul androgenilor

13.8. Reglarea biosintezei și secreției de testosteron

Dezvoltarea și funcția secretorie a organelor sexuale masculine sunt controlate printr-un mecanism de *feedback* negativ (retroinhibiție) la care participă:

- **GnRH** (hormonul eliberator hipotalamic sau **gonadoliberina**),
- gonadotropinele hipofizare: **LH** (**hormonul luteinizant** sau **ICSH-hormonul stimulator al celulelor interstițiale**) și FSH (**hormonul foliculostimulator**), precum și
- testosteronul circulant.

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea pe axa hipotalamus-hipofiză-gonade se face în mod continuu, iar LH şi FSH acţionează sinergic. Eliberarea gonadotropinelor hipofizare este stimulată de GnRH (figura 13.7.).

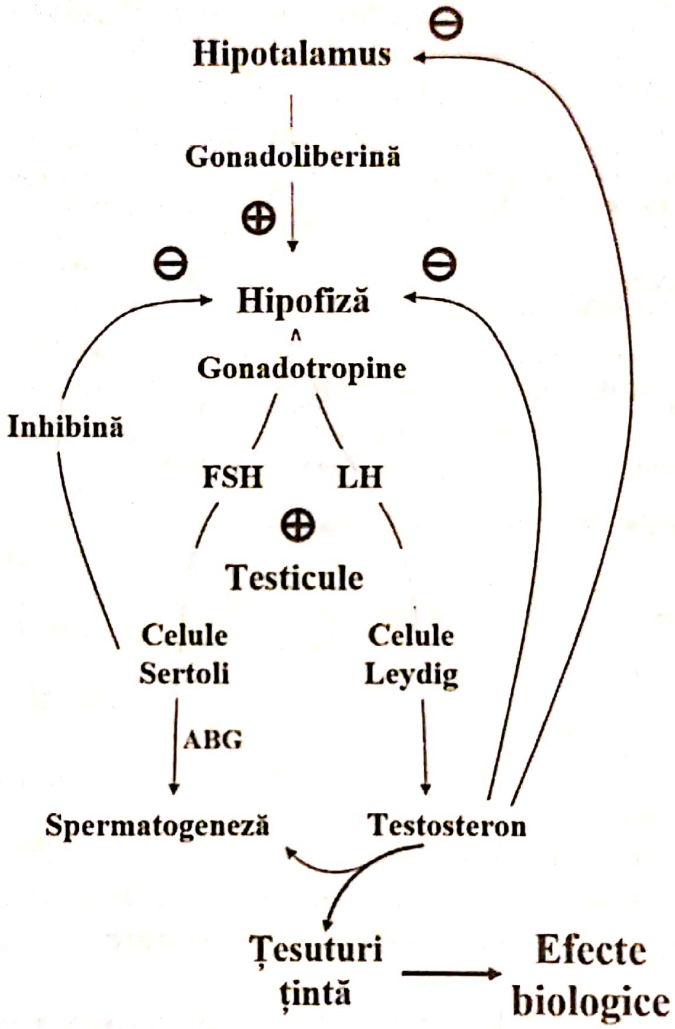


Figura 13.7. Reglarea biosintezei şi secreţiei de testosteron pe axa hipotalamus-hipofiză-gonade (ABG – *androgen-binding globulin*)

LH (ICSH) stimulează sinteza de testosteron în celulele interstiţiale (celule Leydig) şi în egală măsură, stimulează expresia 17-β-hidroxisteroid dehidrogenazei. FSH controlează procesul de spermatogeneză (maturarea spermatozoizilor) la nivelul celulelor Sertoli unde induce sinteza unei proteine, ABG (*androgen-binding protein*) care leagă cu mare afinitate testosteronul, eliberat de celulele interstiţiale şi îl transportă la sediul spermatogenezei (înlumenul tubilor seminiferi), unde se realizează o concentraţie hormonală mult superioară celei din sângele periferic (figura 13.8).

Scanned with OKEN Scanner

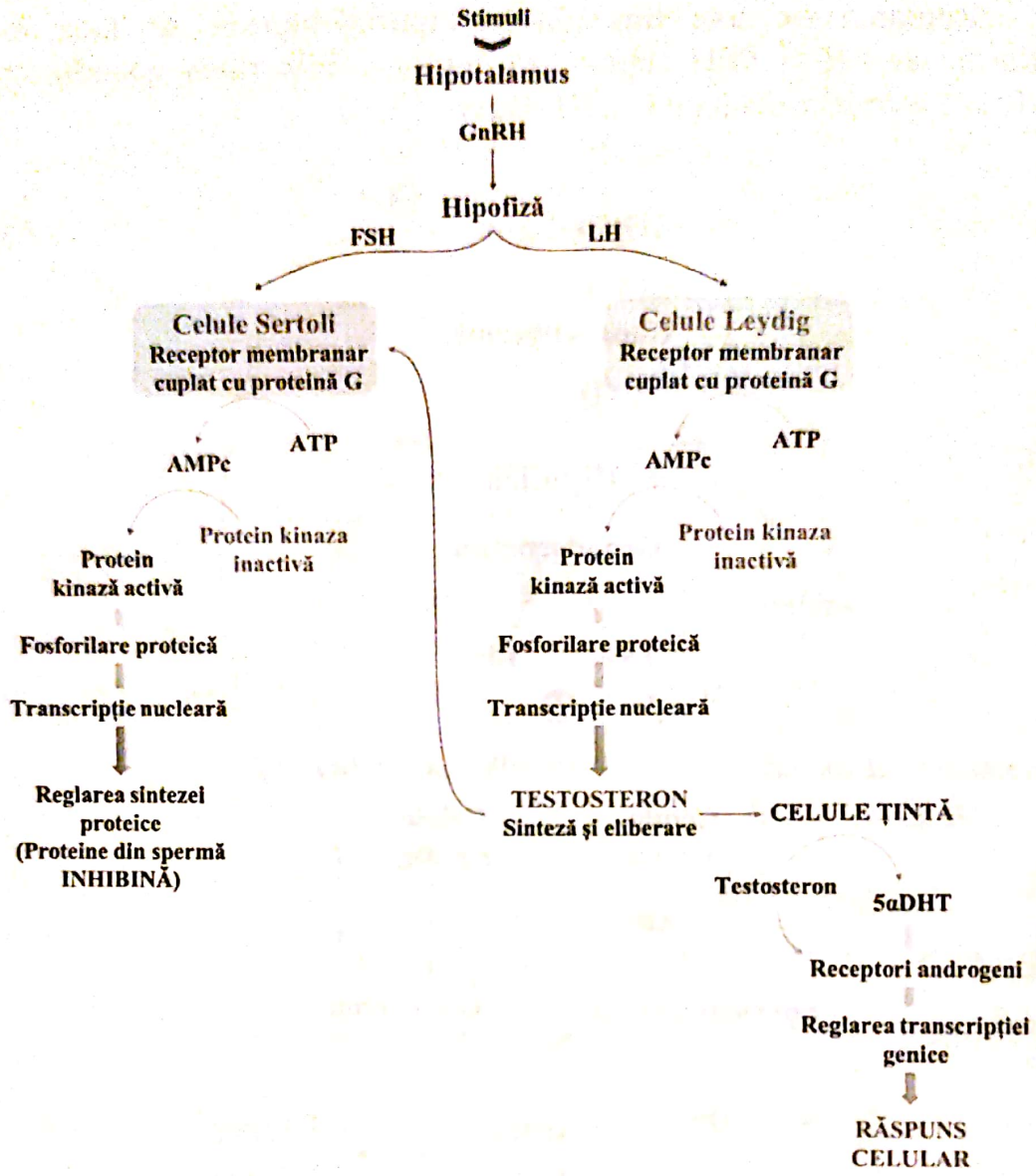


Figura 13.8. Mecanismul de acțiune al hormonilor gonadotropi (LH și FSH) și a testosteronului în țesuturile țintă

Testosteronul circulant în concentrații mai mari inhibă (*feedback* negativ) atât secreția de gonadotropine hipofizare (FSH și LH) cât și eliberarea GnRH în sistemul portal hipofizar. Celulele Sertoli secretă **inhibină**, un hormon care inhibă selectiv secreția de FSH; prin acest mecanism este reglată negativ spermatogeneza (figura 13.7. și figura 13.8.).

13.9. Mecanismul de acțiune al testosteronului în țesuturile țintă

Testosteronul intră liber în celule. În unele țesuturi este transformat în **dihidrotestosteron (DHT)**. Acești doi hormoni interacționează cu același tip de **receptori intracelulari**, DHT având afinitate mai mare decât testosteronul. **Complexul hormon-receptor interacționează cu cromatina**

Scanned with OKEN Scanner

şi activează transcrierea unor gene. Proteinele sintetizate mediază efectele biologice ale hormonului (figura 13.8.).

13.10. Efectele fiziologice şi metabolice ale testosteronului la nivelul ţesuturilor ţintă

Testosteronul controlează procesele fundamentale necesare dezvoltării şi funcţionării organelor sexuale, apariţiei şi întreţinerii caracterelor sexuale secundare, spermatogenezei. Androgenii stimulează sinteza proteică, acţiune deosebit de puternică la pubertate, care duce la dezvoltarea sistemului osos şi muscular.

Testosteronul exercită acţiune **(a) androgen-virilizantă, (b) somatotropă** şi **(c) anabolizantă.**

a) **Acţiunea androgen-virilizantă** a testosteronului se manifestă prin controlul apariţiei caracterelor sexuale masculine:

Primare

- Creşterea şi dezvoltarea normală a organelor sexuale masculine;
- Apariţia instinctelor şi funcţiilor sexuale ;
- Favorizarea/stimularea spermatogenezei;

Secundare

- Îngroşarea vocii;
- Dezvoltarea sistemului pilos caracteristic;
- Apariţia trăsăturilor proprii masculine.

La femei testosteronul are acţiune anti-foliculară (anti-FSH, inhibă secreţia de estrogeni şi maturarea folicului de Graaf, adică inhibă ovulaţia). Testosteronul poate acţiona pe receptori în locul estrogenilor.

b) **Acţiunea somatotropă a testosteronului** se exercită prin stimularea:

- Creşterii în general;
- Dezvoltării scheletului;
- Dezvoltării musculaturii.

c) **Acţiunea anabolizantă a testosteronului** are loc prin modularea metabolismul proteic cu efect vizibil de hipertrofie a musculaturii şi creşterea masei musculare. Aceste efecte apar şi la femei şi la bărbaţi.

13.11. Steroizii anabolizanţi

Steroizii anabolizanţi au fost sintetizaţi în jurul anului 1930 şi utilizaţi pentru tratarea hipogonadismului, afecţiune în care testiculele nu produc suficient testosteron pentru o creştere, dezvoltare şi funcţionare normală. Utilizarea medicală principală a acestora este tratamentul întârzierilor de creştere, al unor tipuri de impotenţă, al cancerului de sân sau

Scanned with OKEN Scanner

al pierderilor în greutate datorate îmbătrânirii, infecției cu HIV sau altor afecțiuni. De asemenea, sunt utilizați de către medicii veterinari pentru a favoriza creșterea în greutate a animalelor și pentru tratarea anemiei.

Din anul 1991, steroizii anabolizanți au devenit substanțe controlate, la fel ca și amfetaminele. În prezent, abuzul de steroizi este larg răspândit, constituind o problemă alarmantă din cauza creșterii continue de-a lungul anilor.

În cazul sportivilor, aceste molecule sunt considerate agenți care favorizează creșterea performanțelor, aspect evident mai ales la femei, deși există un risc major de virilizare; efectele anti-catabolice sunt determinate de stimularea receptorilor androgenici, dar și prin interferarea cu receptorii glucocorticoizi.

Tabelul 13.1. Efectele adverse ale steroizilor anabolizanți

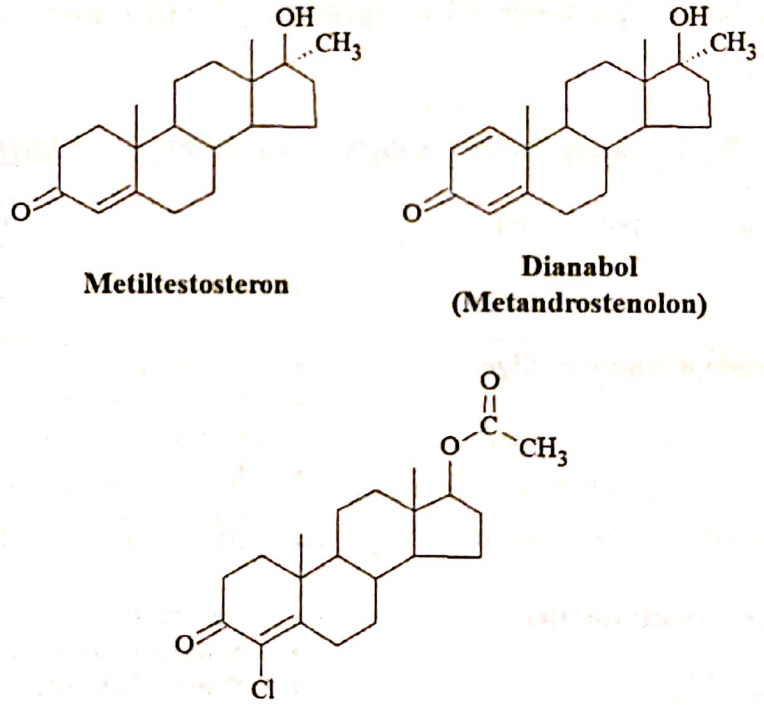
Țesut țintă	Efect advers	Comentarii
Aparatul cardiovascular	Risc crescut de evenimente tromboembolice – infarct miocardic, accident vascular cerebral Creșterea LDL, reducerea HDL Leziuni cardiace (hipertrofie ventriculară stângă, fibroză, insuficiență cardiacă) Deces subit de cauză cardiacă	Efectele cardiace negative pot fi potențate prin utilizarea concomitentă a hormonului de creștere sau a insulinei
Sistemul nervos central	Creșterea necontrolată a libidoului, la femei și la bărbați Hipomania Iritabilitate crescută Agresivitate, impulsuri distructive Depresie	Efectele psihologice sunt imprevizibile; pot fi înregistrate crize de comportament violent/criminal al căror risc este crescut de polimedicație
Ficat	Colestază hepatică cu icter, insuficiență funcțională, tumori hepatice	Hepatotoxicitatea este asociată preponderent cu steroizii 17α-alchilați; pentru evaluarea funcției hepatice se recomandă determinarea γ-glutamil transpeptidazei, și a creatin-kinazei, având în vedere că AST și ALT pot crește ca urmare a exercițiului fizic
Aparatul reproducător	Suprimarea steroidogenezei gonadice Amenoreea Hipertrofie clitoridiană Atrofie testiculară Creșterea disproporționată a prostatei	Restabilirea fertilității poate dura luni-ani după întreruperea administrării, depinzând de gradul abuzului
Piele	Acnee chistică	Fenomenul poate fi extrem de pronunțat pe față, piept și spate
Sistem osos	Închiderea prematură a epifizelor osoase la copii	Stoparea prematură a creșterii liniare

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani, au fost dezvoltați o serie de analogi steroidici care sunt utilizați ca suplimente nutritive, pentru piața de *bodybuilding*, încercându-se în acest fel ocolirea reglementărilor referitoare la controlul acestor substanțe; (DHEA, androstendiona, androstendiol, și echivalenții lor 19-nor -acestea sunt considerate molecule de tip pro-hormon- precum și analogii testosteronului și stanozololului -1-testosteron și prostanozolol. Prin această metodă, a crescut riscul utilizării acestor compuși deoarece disponibilitatea comercială a moleculelor a crescut. În prezent laboratoarele anti-doping includ treptat și aceste molecule pe lista de substanțe controlate/interzise spre a fi utilizate de sportivii de performanță.

În tabelul 13.1. sunt prezentate cele mai frecvente efecte adverse induse de utilizarea necontrolată a steroizilor anabolizanți.

Din categoria steroizilor anabolizanți fac parte numeroase structuri (figura 13.9.)



Metiltestosteron

Dianabol
(Metandrostenolon)

Steranabol
(Acetat de 4-clortestosteron)

Figura 13.9. Exemple de steroizi anabolizanți

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

HORMONII LOCALI

14.1. Generalităţi

Hormonii locali, spre deosebire de cei glandulari, sunt secretaţi la nivelul unor ţesuturi specifice, de celule difuze de la nivelul acestora, şi îndeplinesc funcţii locale, specifice, acţionând la concentraţii extrem de scăzute - concentraţii semnal. Având în vedere faptul că nu sunt transportaţi sanguin până la nivelul ţesuturilor ţintă, sunt cunoscuţi şi sub numele de hormoni tisulari.

Tabelul 14.1. Principalele molecule care intră în categoria hormonilor locali

Hormoni polipeptidici	
• **Hormonii hipotalamici**	• Peptidele cerebrale (peptidele opioide) • Orexinele
• **Hormonii tractului digestiv**	• Gastrina • Grelina • Amilina • Incretinele • PYY • PP
• **Hormonii plasmatici**	• Sistemul renină-angiotensină • Sistemul endotelinelor • Sistemul kininic
• **Hormonii miocardului**	• Hormonii natriuretici atriali (ANP, BNP)
• **Hormonii ţesutului renal**	• Eritropoietina
• **Hormonii placentari**	• Gonadotropina corionică
Hormoni lipidici	
• **Hormonii hipotalamici**	• Endocanabinoidele
• **Eicosanoidele**	• Prostaglandine • Prostacicline • Tromboxani • Leucotriene

Scanned with OKEN Scanner

Aceste molecule au timp de viaţă scurt, acţionând, în general, prin mecanisme de tip paracrin sau autocrin. În grupul hormonilor locali intră molecule cu structuri extrem de variate, fie de tip polipeptidic (opioidele cerebrale, hormonii digestivi, hormonii miocardici, etc), fie de tip lipidic eicosanoidele sau endocanabinoidele). Clasificarea acestor molecule se poate realiza în funcţie de structură precum şi de ţesutul în care sunt sintetizate şi respectiv acţionează (tabelul 14.1.).

14.2. Hormonii tisulari hipotalamici

14.2.1. Peptidele cerebrale (peptidele opioide)

Peptidele opioide sunt compuşi care se leagă de receptori specificişi exercită acţiuni de tip hormonal; aceste molecule sunt generate din precursori peptidici sub acţiunea proteazelor) şi pot fi clasificate în 3 categorii:

a. encefalinele – alcătuite din 5-7 aminoacizi, provin din proencefalină; au fost izolate din creier şi din hipofiză şi au efecte morfin-*like*;
b. dinorfinele – alcătuite din 10-17 aminoacizi, provin din prodinorfină; se sintetizează preponderent la nivel cerebral, în glanda hipofiză, medulosuprarenale sau la nivelul neuronilor peptidergici;
c. endorfinele – alcătuite din 16-27 aminoacizi, provin din procesarea proopiomelanocortinei (POMC); au fost izolate din creier, glanda hipofiză şi exercită efecte morfin-*like* (figura 14.1.).

Opioidele endogene acţionează în egală măsură ca neurotransmiţători dar şi ca neurohormoni, modulând procesele de neurotransmisie. Unele dintre efectele peptidelor opioide sunt analgezia, greaţa, voma, deprimarea respiratorie, reducerea motilităţii gastro-intestinale, modularea funcţiilor autonome ale sistemului nervos central. Aceste opioide endogene acţionează la nivelul receptorilor specifici (receptorii δ, μ şi k); astfel, opioidele se leagă la nivelul aceloraşi receptori la nivelul cărora acţionează şi morfina, sunt implicate în percepţia durerii şi au un efect analgezic superior morfinei.

Scanned with OKEN Scanner

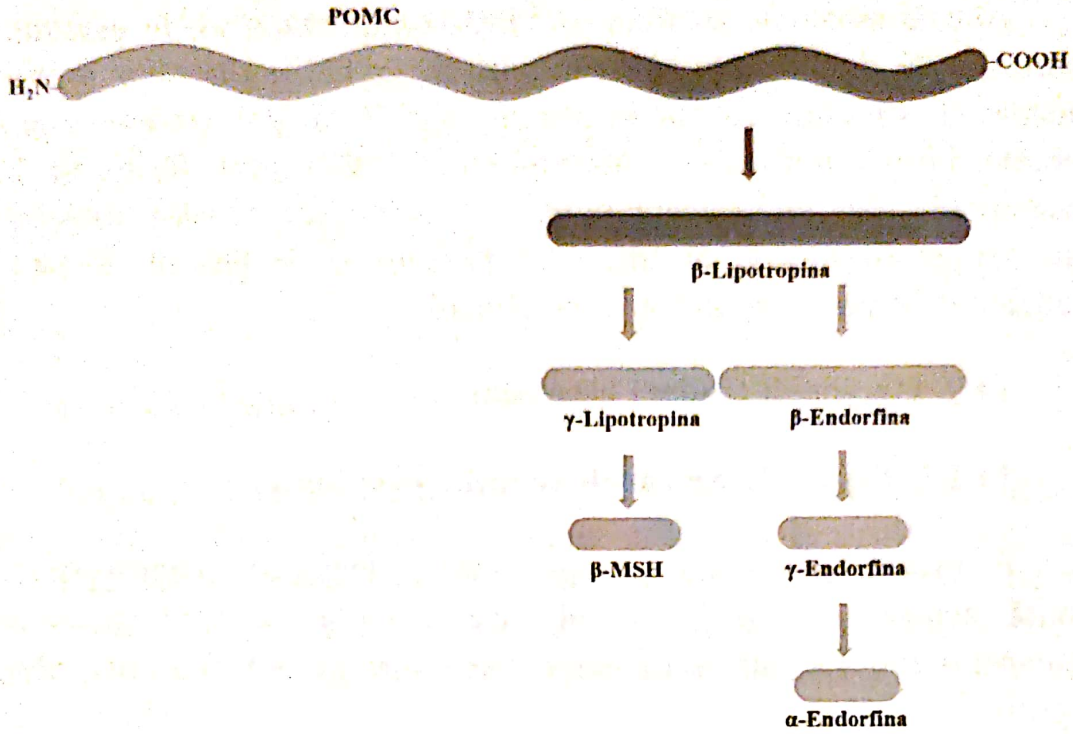


Figura 14.1. Sinteza opioidelor din precursorul proopiomelanocortina (POMC)

Endorfinele α, β şi γ provin din β-lipotropină (obținută prin procesarea POMC), împreună cu ACTH şi β-MSH; β-lipotropina are 93 aminoacizi, în timp ce γ-lipotropina este constituită din 60 aminoacizi (primii aminoacizi care se regăsesc şi în structura β-lipotropinei).

Tabelul 14.2. Principalele peptide cu efect de hormon local cu acțiune localizată la nivel SNC

Precursori	Peptide opioide	Structură
PROENCEFALINA	Met-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met_5
	Leu-encefalina	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu_5
	Octapeptid	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu_8
	Heptapeptid	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe_7
PROOPIOMELANO-CORTINA, precursor şi pentru:		
ACTH	α– Endorfină	16 aminoacizi
MSH	β - Endorfină	31 aminoacizi
β- Lipotropină	γ- Endorfină	17 aminoacizi
	δ -Endorfină	27 aminoacizi
PRODINORFINA	Dinorfina 1- 8	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Phe_8
	Dinorfina 1 - 17	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Glu_{17}
	α– Neoendorfină	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys_{10}
	β - Neoendorfină	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro_9

Scanned with OKEN Scanner

Secvența de 31 aminoacizi de la capătul C-terminal al β-lipotropinei, corespunde β-endorfinei; α-endorfina conține cu 17 aminoacizi mai puțin comparativ cu β-endorfina iar γ-endorfina conține cu 16 aminoacizi mai puțin decât β-endorfina (aminoacizii fiind îndepărtați în ambele cazuri din capătul C terminal) (tabelul 14.2).

Eliberarea opioidelor endogene se face continuu, lent, în cantități extrem de mici, ca urmare a unor stimuli nociceptivi.

Efectele principale ale opioidelor endogene sunt prezentate în tabelul 14.3 și respectiv tabelul 14.4.

Tabelul 14.3. Principalele tipuri de efecte ale opioidelor endogene

Rolul opioidelor endogene în modularea senzațiilor dureroase	ENCEFALINELE Implicate în special în sistemul de control al durerii la nivel inferior, medular Rolul de neurotransmițător strict local ENDORFINELE Rol în sistemul de control al durerii la nivel superior diencefalo-mezencefalic Rol neuromodulator general
Rolul opioidelor endogene în controlul secreției hormonilor hipofizari	Stimulează secreția de GH Stimulează secreția de ACTH Stimulează secreția de prolactină
Rolul opioidelor endogene în comportamentul motor	stări catatonice = imobilitate, stupoare
Rolul encefalinelor și endorfinelor în procesele de memorizare precum și în comportamentul motivațional	

Scanned with OKEN Scanner

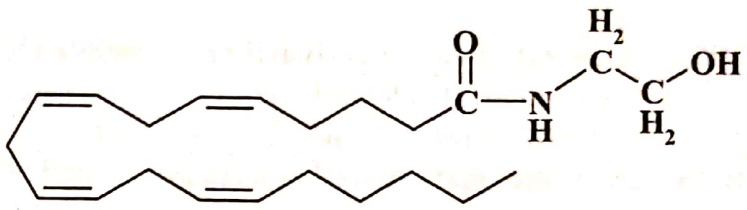
Tabelul 14.4. Efectele opioidelor endogene mediate de receptori

Receptor	Localizarea	Mecanism	Efect	Agoniști
μ (MOR)	Creier (talamus, cortex) Măduva spinării Tractul intestinal	Gi/Go → Inhibă adenilat ciclaza => ↓ AMPc Canale de calciu (inhibiție) și potasiu (activare)	Analgezie Euforie Depresie respiratorie Scăderea motilității intestinale Mioză Dependență fizică	Encefaline Endorfine >> Dinorfine Morfina Codeina Fentanil, etc
δ (DOR)	Creier (amigdala, bulbii alfactivi, cortex) Neuronii periferici senzoriali		Analgezie Antidepresiv Convulsiv Dependență fizică	Encefaline >> Endorfine Dinorfine
κ (KOR)	Creier (hipotalamus) Măduva spinării Neuronii periferici senzoriali	Proteina Gi/Go → Stimulează fosfodieste-raza => ↓ AMPc Canale de calciu (inhibiție)	Analgezie Depresie Anticonvulsi-vant Halucinogenic Diuretic Mioză Neuroprotector Sedativ	Dinorfine >> Encefaline Endorfine Butorfan Butorfanol Morfina Nalorfina Malmefen, etc
Receptorul nociceptor (NOR)	Creier (cortex, amigdala, hipocamp, hipotalamus)	Gi/Go → Inhibă adenilat ciclaza => ↓ AMPc Canale de calciu (inhibiție) și potasiu (activare)	Depresie Anxietate Stimularea apetitului	Nociceptina Orphanin FQ (structura asemănătoare dinorfinei) Buprenorfina Norbuprenor-fina
ζ (ZOR, *opioid growth factor receptor*)	Imină Ficat Pancreas Rinichi Mușchi Creier Țesut fetal (inimă și rinichi)	Activarea kinazei CDK (*cyclin-depend ent kinase*) → reglarea ciclului celular	Creștere și dezvoltare tisulară – implicații în fetogeneză, vindecarea rănilor și dezvoltarea neoplasmelor	Met(5)-Encefa-lina (factorul opioid de creștere)

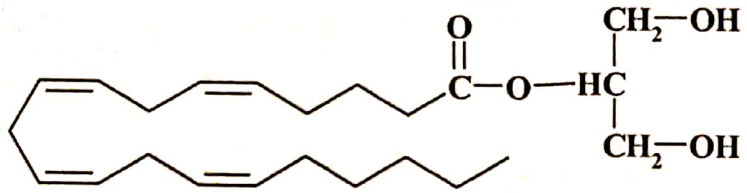
Scanned with OKEN Scanner

14.2.2. Endocanabinoidele

Sistemul endocanabinoidic este alcătuit, în principal, din doi receptori canabinoidici CB1 şi CB2 şi liganzii endogeni ai acestor receptori – anadamida şi 2-arahidonoilglicerolul (**molecule lipidice** ce acţionează la nivel hipotalamic). În ultimii 20 ani au mai fost identificate şi alte biomolecule care fac parte din clasa endocanabinoidelor - 2-arahidonoilglicerol-eterul (denumit şi noladin-eter), N-arahidonoildopamina (NADA), virodamina (O-arahidonoil-etanolamina), aciletanolamina (AE) – rolul lor fiziologic fiind mai puţin cunoscut (figura 14.2.).



Anandamida



2-arahidonoilglicerol

Figura 14.2. Structurile endocanabinoidelor

Endocanabinoidele acţionează în principal la nivel sinaptic (au rol de neuromediatori), dar şi la nivel celular în anumite ţesuturi (având rol hormonal, de reglatori metabolici). Este important de menţionat că endocanabinoidele, din cauza naturii lor **lipidice**, nu sunt stocate la nivel neuronal în vezicule presinaptice, similar altor neuromediatori, ci au o dinamică extrem de volatilă – se sintetizează, îşi activează receptorii şi se degradează foarte rapid, în momentul şi în locul în care echilibrele fiziologice o cer.

Sistemul endocanabinoidic, acţionează la nivel sinaptic funcţionând ca **sistem modulator** pentru o serie de alte sisteme de la nivelul SNC, cum ar fi: sistemul vaniloid, sistemul dopaminergic , sistemul opioid, sistemul orexinergic şi cel al neuropeptidului Y, sistemul serotoninergic, transmisia glutamatergică.

Endocanabinoidele pot acţiona printr-un mecanism paracrin-autocrin care nu implică transmisia neuronală, acesta fiind identificat la nivelul celulelor gliale, al adipocitelor şi hepatocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

În general, sistemul endocanabinoid este implicat în reglarea a numeroase funcţii fiziologice, în special în corelaţie cu sistemele de adaptare la stres şi de menţinere a homeostaziei; astfel endocanabinoidele reglează apetitul, influenţează neuroprotecţia endogenă, modulează nocicepţia, reglează activitatea motorie, controlează unele dintre etapele procesului de memorare şi metabolismul energetic, acumularea de lipide la nivel tisular, formarea osoasă, modulează răspunsurile imune şi inflamatorii, controlează ritmul cardiac, presiunea sangvină, funcţionarea bronhiilor, au efect antiproliferativ asupra celulelor tumorale, influenţează funcţia de reproducere (tabelul 14.5.).

Tabelul 14.5. Efectele metabolice ale activării receptorilor endocanabinoidici

Locul acţiunii	Efecte locale ale activării receptorilor CB1 şi CB2	Consecinţe metabolice
Hipotalamusul şi sistemul limbic	• creşte apetitul şi aportul alimentar	- este favorizată o balanţă energetică pozitivă; - creşte adipozitatea
Ţesutul adipos	• creşte activitatea lipoprotein-lipazei şi lipogeneza; • creşte expresia transportorului GLUT4 şi preluarea intracelulară a glucozei • se reduce sinteza de adiponectină	- creşte depozitul de grăsime viscerală - este favorizată rezistenţa la insulină
Ficatul	• creşte lipogeneza • este stimulată expresia factorului de transcripţie lipogenic notat SREPB-1c, a acetil-CoA carboxilaza 1 (ACC1)	- este favorizată steatoza şi dislipidemia - este favorizată rezistenţa la insulină
Intestinul subţire	• colecistokinina inhibă expresia receptorilor CB1 • este inhibată motilitatea gastro-intestinală	- este redusă saţietatea
Pancreasul	• se reduce secreţia de insulină	- este favorizată hipoinsulinemia
Muşchii scheletici	• se reduce preluarea intracelulară şi oxidarea glucozei	- este favorizată hiperglicemia şi rezistenţa la insulină
Ţesutul osos	• creşte masa osoasă	- este inhibată osteoporoza
Arterele	• se reduce fenomenul de recrutare al monocitelor şi proliferarea celulelor musculare netede	- este inhibată aterogeneza

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere patologic, sistemul endocanabinoid este implicat în dezvoltarea obezităţii şi aterosclerozei, în apariţia şi progresia unor forme de cancer, în etiopatogenia unor maladii gastro-intestinale şi hepatice.

Modularea sistemului endocanabonoidic în scop terapeutic prezintă numeroase direcţii de cercetare; astfel, există studii care încearcă includerea în terapia a modulatorilor de sistem canabinoidic pentru terapia unor afecţiuni cum ar fi: anorexia, caşexia asociată cancerului sau HIV/SIDA, maladiile neurodegenerative, obezitatea, dependenţa de alcool, colita, dermatita, artrita, inflamaţia neurologică, durerea acută, neuropatia, etc.

14.2.3. Orexinele

Orexinele (hipocretinele) au fost descrise pentru prima dată în anul 1998 ca peptide hipotalamice cu funcţie reglatoare. Sistemul orexinic este constituit din:

- două neuropeptide înrudite structural (orexina A şi orexina B), care se sintetizează pornind de la un precursor comun şi
- doi receptori corespunzători, notaţi or-Hcrt1 şi or-Hcrt2.

Orexinele se sintetizează la nivel hipotalamic, într-o regiune care primeşte proiecţii ale neuronilor orexinergici din nucleul suprachiasmatic (implicat în generarea ritmului circadian) şi din nucleul arcuat (centru alintegrării activităţii metabolice şi reproducătoare a organismului). Biosinteza orexinelor se realizează pornind de la un polipeptid precursor cu 130 de aminoacizi.

Receptorii orexinergici sunt răspândiţi la nivel de sistem nervos central, în hipotalamus, talamus şi măduva spinării.

Receptorul or-Hcrt1 are o afinitate de 10 ori mai mare pentru orexina A comparativ cu orexina B, iar receptorul or-Hcrt2 are afinitate egală pentru ambele peptide. Ambii receptori sunt cuplaţi cu proteinele G, activarea lor determinând creşterea concentraţiei calciului intracelular, fosforilarea unor proteine şi depolarizarea membranară, cu creşterea excitabilităţii neuronale.

Orexinele prezintă numeroase efecte biologice; astfel hipocretinele:

- sunt implicate în controlul activităţii aparatului cardiovascular
- sunt implicate în controlul ritmului somn-veghe
- prezintă activitate neuroexcitatorie
- sunt implicate în controlul aportului alimentar
- stimulează apetitul, secreţia gastrică acidă şi ritmul metabolic
- stimulează eliberarea de hormoni glucocorticoizi
- inhibă eliberarea de hormon de creştere şi de prolactină (figura 14.3.).

Scanned with OKEN Scanner

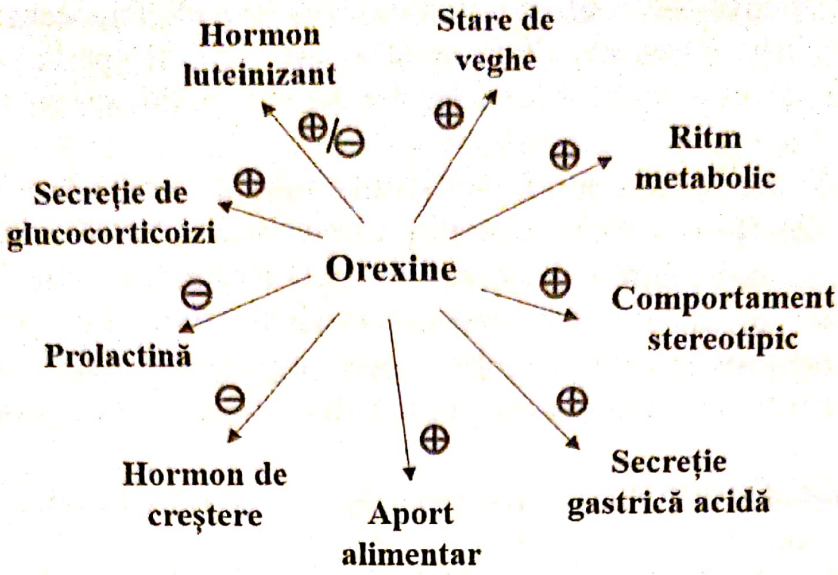


Figura 14.3. Efectele orexinelor

Sistemul orexinergic este localizat, la nivelul sistemului nervos în aşa fel încât poate controla activitatea de repaus a sistemului cardiovascular cât şi reacţia la stres a acestuia.

Prin activarea receptorilor or-Hcrt2 de la nivel central, orexinele stimulează schimbul Na^+/Ca^{2+} la nivelul membranelor neuronilor GABA-ergici, determinând depolarizareaşi deci excitabilitatea lor. Deoarece GABA este un mediator care stimulează creşterea aportului alimentar, acesta poate constitui un mecanism prin care orexinele controlează apetitul.

Endocanabinoidele (anadamida şi 2-arahidonil-glicerolul) stimulează apetitul, acţionând prin intermediul receptorilor CB_1 de la nivel hipotalamic şi mimează astfel efectele marijuana. Atât receptorul canabinoid CB_1 cât şi receptorul orexinergic or-Hcrt1 se găsesc la nivelul hipotalamusului lateral, în regiuni apropiate, astfel că între aceştia se pot forma heterooligomeri. Ca urmare, inhibitorii receptorilor canabinoidici ar putea fi utili în tratamentul obezităţii.

Narcolepsia reprezintă o afecţiune cronică neurologică, ce este caracterizată prinsomnolenţadiurnă excesivă (100%), însoţită de manifestări de somn REM în timpul stării de veghe, cataplexie (70-80%), paralizie de somn (10-60%) şi halucinaţii hipnagogice (10-70%). Principalul mecanism patogen al narcolepsiei este pierderea/absenţa neuronilor care produc hipocretina(orexina) din hipotalamusul lateral. Modularea terapeutică a sistemului orexinergic reprezintă una dintre principalele modalităţi de tratare a narcolepsiei.

Scanned with OKEN Scanner

14.3. Hormonii tractului digestiv

În această categorie intră molecule secretate de-a lungul tractului digestiv, care reglează activitatea organelor din sistemul gastrointestinal.

Sunt clasificaţi pe grupe de hormoni, în funcţie de locul de secreţie (stomac, intestin subţire, etc) şi de efectul metabolic/local indus (tabelul 14.6.).

Tabelul 14.6. Principalele peptide eliberate de la nivelul tubului digestiv (GLP-1-*glucagon-like peptide*-1)

Segment al tubului digestiv la nivelul căruia se realizează sinteza	Moleculele secretate
Stomac	Gastrina Grelina
Pancreas	Amilina Polipeptidul PP
Intestin subţire	Polipeptidul YY GLP1 GIP
Colon	Polipeptidul YY

14.3.1. Gastrina

Gastrina este o moleculă peptidică secretată la nivelul celulelor G, de la nivelul antrului piloric, în zona proximală a duodenului. Gastrina este implicată în faza cefalică dar şi în faza gastrică a secreţiei acide, fiind cea mai importantă moleculă peptidică implicată în controlul secreţiei de acid clorhidric la nivelul stomacului; eliberarea de gastrină este controlată de la nivel nervos (pe cale vagală – mediată colonergic) şi de la nivel gastric (sub acţiunea alimentelor din stomac, prin distensia gastrică sau ca urmare a inhibiţiei secreţiei acide).

Gastrina exercită efecte fizio-farmacologice asupra activităţii secretorii şi activităţii motorii gastrointestinale:

- La nivelul **stomacului**:
  - **stimulează secreţia acidă de HCl** a stomacului de la nivelul glandelor parietale;
  - stimulează secreţia de mucus la nivelul celulelor fundice;

Scanned with OKEN Scanner

- stimulează secreţia de factor intrinsec (glicoproteină produsă de celulele parietale ale stomacului, necesară pentru absorbţia de vitamina B_{12} în ileon).

- La nivelul **pancreasului**:
  - stimulează secreţia de enzime pancreatice, mai puţin de bicarbonaţi;
- La nivel **hepatic**:
  - are acţiune coleretică şi colecistokinetică (stimulează fluxul de bilă);
  - stimulează motricitatea gastrointestinală.

Implicaţiile patologice ale gastrinei

Creşterea secreţiei de gastrină (determinată de gastrinoame – tumori producătoare de gastrină) conduce la **ulcer peptic** asociat cu sindromul Zollinger-Ellison (exces de HCl); hipergastrinemia ulcerigenă este diferită de hipergastrinemia secundară anaciditătii ce apare ca o consecinţă a atrofiei gastrice sau post-vagotomie. Pentru tratarea sindromului determinat de hipergastrinemie se poate utiliza octreotide – o moleculă similar somatostatinei, care inhibă eliberarea de gastrină.

14.3.2. Grelina

Descoperirea grelinei a fost legată iniţial de sinteza hormonului de creştere (GH, *growth hormone*) la nivelul hipofizei anterioare; studiile ulterioare au evidenţiat însă, efectul grelinei asupra apetitului şi a balanţei energetice.

Secreţia de hormon de creştere (GH) la nivelul glandei hipofize este stimulată de hormonul de eliberare a hormonului de creştere (GH-RH - *growth hormone releasing hormone)* şi este inhibată de somatostatină, ambii hormoni fiind eliberaţi de la nivel hipotalamic. În anul 1977 au fost identificate o serie de peptide derivate din endorfină care stimulează eliberarea de GH; a fost definită astfel o clasă de compuşi care modulează sinteza de GH, clasă denumită secretagogi ai GH (*growth hormone secretagogues* -GHS*)*. S-a constatat că GH-RH şi GHS stimulează sinteza de hormon de creştere.

Receptorul grelinei a fost identificat înainte de caracterizarea ligandului său endogen, astfel că, acest receptor a făcut parte din categoria receptorilor orfani. În 1996 a fost identificat faptul că, la nivelul celulelor somatotrope din hipofiza anterioară există un receptor care, odată activat stimulează secreţia de hormon de creştere. Receptorul a fost numit receptorul pentru secretagogii hormonului de creştere (*growth hormone secretagogue receptor*) şi a fost notat GSH-R 1a. Ligandul endogen al

Scanned with OKEN Scanner

acestui receptor a fost descoperit în 1999 şi a fost numit grelină (*ghre* este rădăcina indo-europeană a cuvântului creştere/*growth*).

Astfel, grelina face parte, alături de colecistokinină (CCK), polipeptidul pancreatic (PP), polipeptidul YY, neuropeptidul Y, somatostatină şi leptină, dintr-o familie de biomolecule despre care s-a crezut iniţial că acţionează exclusiv pe căi endocrine pentru ca ulterior să se constate că au căi de acţiune neurale, fiind sintetizate şi la nivelul sistemului nervos central, nu numai la nivel digestiv.

14.3.2.1. Structura

Grelina este un polipeptid cu 28 de aminoacizi, a cărei caracteristică structurală este reprezentată de faptul că prezintă o grupă octanoil la nivelul serinei din poziţia 3 a lanţului peptidic; prezenţa grupării octanoil în structură este esenţială pentru activitatea biologică a grelinei.

Legarea grupării octanoil în structura grelinei este esenţială pentru exercitarea acţiunii hormonale, inclusiv pentru a modula sinteza de hormon de creştere; datorită faptului că în sânge sunt prezente numerose esteraze, grelina poate fi cu uşurinţă inactivată. Forma de grelină des-acilată (inactivă) există în concentraţii de până la 3 ori mai mari comparativ cu grelina activă la nivel gastric.

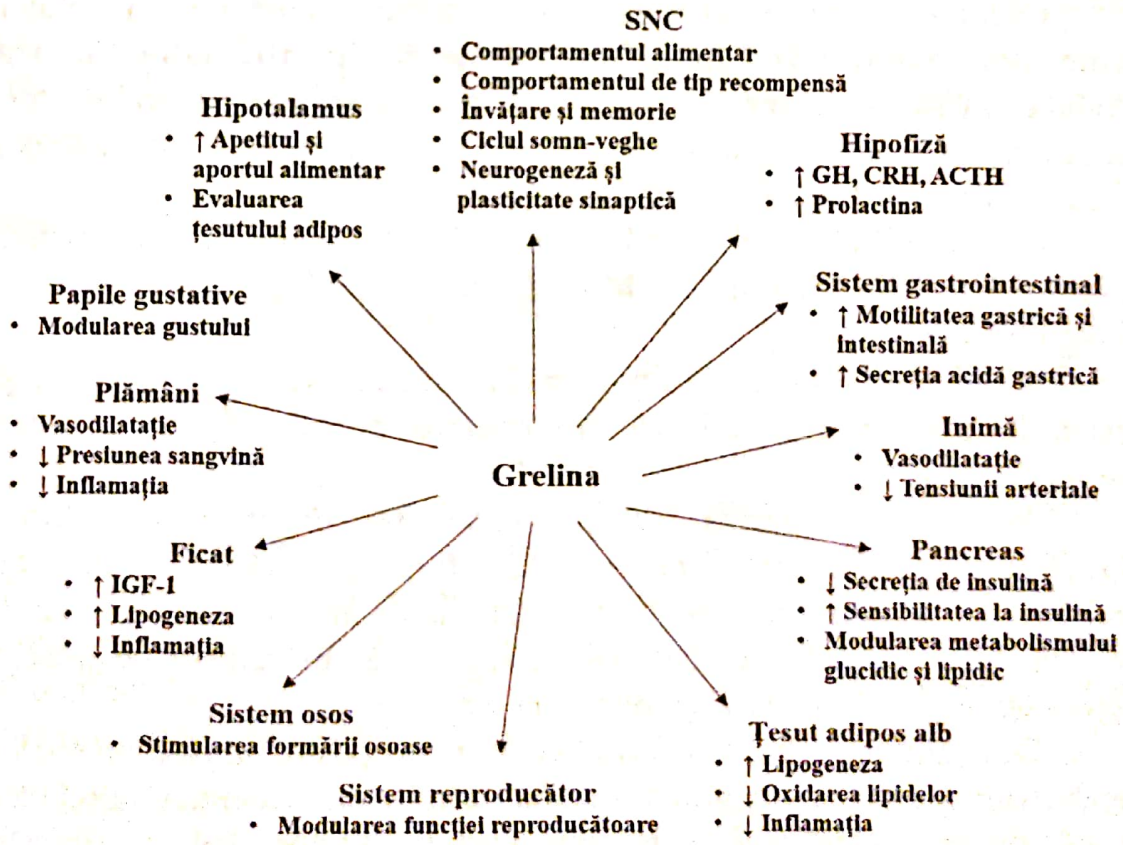


Figura 14.4. Efectele biologice ale grelinei

Scanned with OKEN Scanner

14.3.2.2. Efectele biologice

Grelina are efecte multiple, influenţând echilibre hormonale, metabolice, dar şi activitatea unor aparate şi sisteme (figura 14.4.).

Deşi grelina este produsă, în principal, la nivelul stomacului şi al hipotalamusului, efectul său orexigen intens se manifestă ca urmare a acţiunii centrale. Administrarea de grelină **stimulează aportul alimentar şi favorizează creşterea cantităţii de ţesut adipos**. Astfel, grelina este singurul agent orexigenic periferic, fiind principalul factor de iniţiere a alimentării. Grelina întârzie instalarea stării de saţietate, influenţând activitatea neuronilor care primesc semnalele periferice de întrerupere a alimentării – peptidul YY (3-36) şi *glucagon like peptide* 1 (GLP1).

Nivelurile plasmatice ale grelinei cresc considerabil chiar înainte de orele normalede servire a meselor (micul dejun, prânz şi cina) şi scad drastic chiar după masă; nivelul insulinei creşte imediat după fiecare masă drept răspuns la concentraţia crescută de glucoză din sânge.

Grelina **modulează secreţia gastrică acidă** şi favorizează motilitatea şi golirea stomacului, având deci efect gastroprokinetic. De asemenea, grelina exercită efecte protectoare faţă de ulcerele induse de stres, etanol, sau unii iritanţi chimici.

Grelina inhibă *in vitro* apoptoza cardiomiocitelor şi a celulelor endoteliale, **antagonizând unele mecanisme de tip inflamator implicate în boala cardiovasculară**. De asemenea, grelina are efect vasodilatator şi reduce presiunea arterială fără a modifica frecvenţa cardiacă, îmbunătăţeşte contractilitatea cardiacă, şi funcţia ventriculară stângă.

Grelina influenţează metabolismul glucidic şi lipidic; administrarea acută de grelină determină **hiperglicemie**, probabil prin activarea glicogenolizei.

La nivelul ţesutului adipos, administrarea grelinei induce **adipozitatea** la rozătoare, stimulează diferenţierea preadipocitelor şi antagonizează lipoliza.

Grelina influenţează funcţia endocrină pancreatică, **inhibând secreţia de insulină**, atât la normoponderali cât şi la obezi. Rezistenţa la insulină şi hiperinsulinemia sunt asociate invers proporţional cu concentraţiile grelinei. Acesta poate constitui un mecanism de *feedback* negativ de reglare a greutăţii corporale la om.

Deşi grelina a fost recunoscută o vreme pentru implicaţiile sale în metabolism şi comportamentul alimentar, studiile au evidenţiat faptul că are un rol minor în modularea activităţii ţesutului adipos. Totuşi, cercetările efectuate până în prezent au evidenţiat faptul că există perpective importante

Scanned with OKEN Scanner

privind potenţialul terapeutic al acestei molecule. Astfel, grelina are un efect antiinflamator marcat în numeroase afecţiuni, cum ar fi cele gastro-intestinale, cardiovasculare, renale, pulmonare, sau chiar neurodegenerative.

14.3.3. Peptidele pancreatice

Din familia polipeptidelor pancreatice fac parte **neuropeptidul Y** şi hormonii tubului digestiv – **polipeptidul pancreatic (PP)** şi **peptidul tirozină-tirozină (PYY).** Toate aceste trei biomolecule au 36 aminoacizi şi o grupare amidică la capătul carboxi-terminal, necesară pentru exercitarea efectului biologic. Structura terţiară este caracteristică familiei, este constituită dintr-un alfa-helix şi un helix din poliprolină legat de o regiune de tip β-helix, aspectul de ansamblu fiind acela al literei U; acest motiv structural este cunoscut sub denumirea de *PP-fold.*

Efectele biologice ale peptidelor din această familie sunt mediate de receptori Y (Y1, Y2, Y4, Y5 şiY6), ce fac parte din familia receptorilor cuplaţi cu proteinele G.

14.3.3.1. Polipeptidul pancreatic

Polipeptidul pancreatic (PP) este sintetizat în principal de celulele F localizate la periferia insulelor pancreatice Langerhans, şi, în mai mică măsură de la nivelul colonului, al pancreasului exocrin, sau al medulosuprarenalei.

Concentraţia de PP creşte odată cu ingestia alimentelor, într-o manieră bifazică, proporţional cu conţinutul caloric, şi rămâne ridicată până la 6 ore postprandial. După prima masă a zilei se eliberează o cantitate redusă de PP, dar această primă fază va accelera eliberarea la următoarele mese. Distensia gastrică (inclusiv prin ingestia de apă), stimulează intens eliberarea de PP. Concentraţia plasmatică a PP variază în funcţie de ritmul circadian, fiind minimă la ora 2^{00} şi maximă la ora 21^{00}.

Efectele fiziologice ale PP includ **inhibarea golirii gastrice**, a **motilităţii vezicii biliare** şi a secreţiei pancreatice exocrine. De asemenea, PP intervine în reglarea greutăţii corporale; administrarea PP la subiecţi cu greutate corporală normală a determinat o **reducere** cu 25% a **aportului alimentar** în 24 de ore; PP stimulează activitatea sistemului nervos simpatic, favorizând astfel consumul energetic.

Scanned with OKEN Scanner

14.3.3.2. Amilina

Amilina, cunoscută şi sub denumirea de polipeptid insular amiloidic (*islet amyloid polypeptide*, IAPP) este un hormon neuroendocrin cu 37 de aminoacizi, şi face parte din familia *calcitonin gene related peptide* (CGRP). Din aceeaşi familie mai fac parte calcitonina şi adrenomedulina.

Amilina, descoperită în 1986, este cosecretată cu insulina la nivelul celulelor β-pancreatice (raportul molar insulină:amilină este de 100:1), ca răspuns la ingestia de alimente, la secreţia de incretine sau la semnale neuronale. În circulaţie, raportul insulină:amilină ajunge la 20:1, deoarece insulina este reţinută la nivel tisular iar amilina nu este extrasă în ţesuturi.

Spre deosebire de insulină, amilina este sintetizată nu numai la nivel pancreatic, dar, în cantităţi mici şi la nivelul altor organe: în tractul gastro-intestinal, în celulele endocrine gastrice (unde este colocalizat cu somatostatina), în plămâni, stomac, duoden, jejun, ileon, sau sistemul nervos central. Localizarea sa la nivel intestinal şi central sugerează faptul că amilina ar putea funcţiona ca neuropeptid sau ca modulator paracrin al funcţiei intestinale sau al stabilităţii mucoasei gastrice.

Amilina este cel de al treilea hormon care reglează metabolismul glucidic, după insulină şi glucagon; astfel, amilina are acţiune **gluco-reglatoarecomplementară insulinei**, suprimând secreţia postprandială de glucagon şi **întârziind golirea gastrică**. Amilina inhibă sinteza de glicogen, reduce metabolizarea non-oxidativă a glucozei stimulată de insulină, la nivelul ţesutului muscular, stimulează fosforilaza, glicogenoliza şi producerea metabolică de lactat.

Amilina este considerată a fi un **semnal de saţietate**. Similar cu leptina, amilina favorizează consumul metabolic de energie.

Pramlintid este un **analog de amilină** aprobat pentru tratamentul cazurilor de diabet zaharat care necesită insulină (DZ1 şi DZ2 dependent de insulină); în afară de insulină, este singurul medicament aprobat de FDA, pentru reducerea glicemiei la pacienţii cu DZ1. Aceste se administrează injectabil şi încetineşte golirea gastrică, suprimă glucagonul plasmatic, stimulează saţietatea, diminuează glicemia postprandială. Administrarea de pramlintid determină reducerea cu 50% a dozelor de insulină, pentru a diminua riscul de hipoglicemie.

14.3.3.3. Polipeptidul YY

Peptidul tirozină-tirozină (PYY), este înrudit cu NPY şi polipeptidul pancreatic, şi este eliberat postprandial, în cantităţi proporţionale cu conţinutul caloric al alimentelor, de la nivelul celulelor endocrine L din

Scanned with OKEN Scanner

regiunea distală a intestinului subţire şi a colonului. Denumirea peptidului vine de la faptul că, la fiecare capăt al moleculei există un rest de tirozină, Y fiind prescurtarea corespunzătoare tirozinei în literatura de specialitate. Efectul principal al acestui polipeptid este acela de a contribui la instalarea saţietăţii postprandiale.

Nivelul circulant al PYY creşte după ingestia alimentelor. Aportul caloric, consistenţa alimentelor şi compoziţia nutrientelor influenţează sinteza de PYY; glucoza, sărurile biliare, lipidele, acizi graşi cu catenă scurtă şi aminoacizii stimulează eliberarea de PYY. De asemenea, sinteza peptidului este modulată de alte biomolecule secretate la nivel digestiv: polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP), colecistokinina, gastrina, GLP1.

PYYare efect **anorexigen**, efectul manifestându-se şi la subiecţii cu obezitate; administrarea cronică a PYY a dus la reducerea greutăţii corporale şi a adipozităţii la rozătoare.

În afara rolului de inducere a saţietăţii postprandiale, este implicat în reglarea greutăţii corporale pe termen lung precum şi în **reglarea consumului energetic** al organismului. De asemenea, administrarea periferică a PYY **reduce viteza de golire a stomacului şi secreţia pancreatică exocrină.**

14.3.4. Incretinele

14.3.4.1. Istoric

În 1902, William M. Bayliss şi Ernest H. Starling au publicat articolul "*The mechanism of pancreatic secretion*" susţinând ipoteza conform căreia extractul acid de mucoasă intestinală conţine un factor ("secretina") care, prin intermediul sângelui, stimulează secreţia exocrină a pancreasului. Moore şi colaboratorii au studiat posibilitatea administrării extractului respectiv *per oral* la pacienţi cu diabet juvenil; rezultatele au fost contradictorii.Studiile au continuat, extractele fiind administrate pe diferite căi, fără a se obţine însă rezultate concludente. Edgar Zunz şi Jean La Barre au explicat aceste constatări prin calitatea diferită a extractelor de secretină obţinute.

În 1932 La Barre a dat numele de **incretină** unui hormon extras din mucoasa porţiunii superioare a intestinului, care producea hipoglicemie şi nu stimula secreţia pancreatică exocrină. Acest hormon a fost propus ca terapie pentru pacienţii cu diabet zaharat.

Fiziologul american A.C. Ivy, cunoscut pentru descoperirea colecistokininei, a elaborat o serie de experimente controlate pentru a studia efectele secretinei şi, împreună cu colaboratorii săi Loew şi Gray, a publicat trei articole în care demonstează teoria incretinelor. Cele trei articole au fost publicate la începutul primului război mondial, iar în această conjunctură, studiile din acest domeniu au fost abandonate timp de aproximativ 30 de ani, studiul incretinelor nefiind considerat un domeniu de interes.

În 1970, J.C. Brown a izolat şi a caracterizat secvenţa de aminoacizi a unui peptid izolat din mucoasa intestinală. Acesta a fost denumit iniţial peptid gastric inhibitor (*gastric inhibitory peptide*, GIP) deoarece inhiba secreţia gastrică acidă la câini. În 1973, când

Scanned with OKEN Scanner

Brown şi Dupre au demonstrat că GIP stimulează secreţia de insulină, acesta a primit numele de*glucose-dependent insulinotropic peptide*. Cercetările iniţiale nu au putut stabili utilitatea GIP în terapia diabetului zaharat. Cercetările momentului au condus la concluzia că GIP nu era singura incretină.

În 1982 a fost stabilită secvenţa de aminoacizi a pro-glucagonului de la anumite specii de peşti. Gena caracteristică pro-glucagonului uman a fost clonată în 1983 de către G. Bell, iar structura peptidică a pro-glucagonului a fost identificată. În 1985 a fost evidenţiat efectul insulinotropic al GLP1(1-36), un nou peptid intestinal identificat după clonarea pro-glucagonului; s-a constatat apoi că, forma trunchiată a acestui peptid, GLP1(7-36), are un efect insulinotropic chiar mai intens decât GLP1(1-36). Rezultatele au fost confirmate în 1987 în mai multe laboratoare din lume.

14.3.4.2. Generalităţi

Diferenţa între cantitatea de insulină secretată ca urmare a administrării unei anumite cantităţi de glucoză pe cale orală şi respectiv pe cale intravenoasă se numeşte "**efect incretinic**"; hormonii care determină această diferenţă se numesc ***incretine***.

Pentru ca o biomoleculă (hormon) să se încadreze în categoria incretinelor, trebuie să îndeplinească următoarele criterii:

- să fie eliberată de la nivelul celulelor endocrine intestinale ca răspuns la administrarea orală a unui nutrient, în special a glucozei;
- să stimuleze secreţia de insulină la concentraţii atinse în condiţii fiziologice, după administrarea de alimente,
- să stimuleze eliberarea de insulină, în cazul în care concentraţia serică a glucozei este peste nivelul fiziologic.

14.3.4.3. Efecte biochimice. Modularea farmacologică a sistemului incretinic

Incretinele sunt hormoni gastro-intestinali, care au rolul de a **stimula sinteza de insulină** la nivelul celulelor beta pancreatice. Peptidele din această clasă **reduc viteza de golire a stomacului**, şi astfel reduc viteza de absorbţie a nutrientelor la nivel sangvin; incretinele **pot reduce direct aportul alimentar**. În afara efectului direct asupra sintezei de insulină, incretinele reglează metabolismul glucidic prin **inhibarea eliberării postprandiale de glucagon** la nivelul celulelor alfa ale insulelor Langerhans ale pancreasului, prezentând însă şi o serie de efecte compelxe, difecţionate la nivelul aparatelor şi sistemelor.

Principalii hormoni care se încadrează în această categorie sunt:

- GLP1 (*glucagon like peptide* 1) şi
- GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*).

Scanned with OKEN Scanner

Cei doi hormoni au structură polipeptidică, au alanina în poziţia 2, şi timp de înjumătăţire foarte scurt, de ordinul minutelor. Inactivarea celor două peptide se realizează sub acţiunea dipeptidil-peptidazei 4 (DPP4), enzimă omniprezentă practic pe suprafaţa tuturor celulelor şi în toate fluidele corpului, care are ca substrat diverse alte biomolecule, în afară de incretine. Acţiunea DPP4 asupra GIP şi GLP-1 duce la îndepărtarea a doi aminoacizi N-terminali, rezultând formarea GIP 3-42 şi GLP-1 (9-36), ambele peptide de-amidate comportându-se ca antagonişti ai receptorilor corespunzători.

Foarte important de menţionat este faptul că incretinele reduc glicemia atunci când aceasta este crescută, ele neproducând hipoglicemie. Studiile arată că nivelul incretinelor este redus la pacienţii cu diabet zaharat de tip II.

GIP este sintetizat preponderent la nivelul celulelor K ale intestinului subţire proximal ; lipidele din alimentaţie sunt cel mai puternic stimul al secreţiei GIP la om. GLP1 este sintetizat de celulele endocrine L de la nivelul regiunii inferioare a intestinului, împreună cu PYY, ca răspuns la ingestia de alimente. Efectele celor două molecule sunt sintetizate în tabelul 14.7.

Tabelul 14.7. Efectelor biologice ale GLP1 şi GIP

GLP1	GIP
Produs de celulele L ale ileonului şi colonului	Produs de celulele K ale duodenului
Stimulează sinteza de insulină în celulele beta pancreatice	Stimulează sinteza de insulină în celulele beta pancreatice
Inhibitor puternic al golirii gastrice	Efect slab asupra golirii gastrice
Inhibitor potent al secreţiei de glucagon	Fără efect asupra secreţiei de glucagon
Reduce aportul alimentar şi greutatea corporală	Fără efect asupra saţietăţii şi greutăţii corporale
Efecte semnificative asupra supravieţuirii şi creşterii celulelor beta pancreatice	Posibile efecte asupra supravieţuirii şi creşterii celulelor beta pancreatice
Efectul insulinotrop este menţinut în cazul DZ2	Efectul insulinotrop este perturbat în cazul DZ2; se pare că tratarea DZ2 şi ameliorarea controlului glicemiei îmbunătăţeşte secreţia de GIP

Scanned with OKEN Scanner

În prezent, terapia diabetului zaharat include molecule care modulează sistemul incretinic, fie că este vorba de **agoniști ai receptorilor GLP1** (exenatid, liraglutid, etc), fie că este vorba de **inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4** (enzima care catabolizează rapid cele două incretine).

În tabelul 14.8. este prezentată comparația privind principalele efecte biochimice/fiziologice induse de cele două grupe terapeutice menționate anterior.

Tabelul 14.8. Principalele efecte biochimice induse de modulatorii sistemului incretinic utilizați în terapia diabetului zaharat

Agoniști ai receptorilor GLP1	Inhibitorii DPP4
Determină niveluri farmacologice de GLP1 în sânge	Determină niveluri fiziologice de GLP1 în sânge
Acționează exclusiv asupra GLP1	Acționează atât prin intermediul GLP1, cât și prin intermediul GIP
Stimulează foarte intens secreția de insulină și inhibă eliberarea de glucagon	Stimulează mai puțin intens insulina, dar inhibă puternic eliberarea de glucagon
Controlează foarte eficient saţietatea şi apetitul, dar trebuie administraţi inj. 1-2x/zi	La majoritatea pacienților nu influențează golirea gastrică, nu determină efecte asupra saţietăţii
Supradozarea are efecte toxice	Supradozarea nu are efecte toxice
Produc greață și vomă	Nu au efecte adverse digestive
Au potențial efect imunogen, potențiale efecte SNC	Nu au efecte imunogenice, nu au efecte adverse SNC
Se administrează injectabil	Se pot administra oral

14.4. Hormonii plasmatici – rolul lor în modularea presiunii arteriale (tonus vascular)

Funcționarea sistemului cardiovascular în condiții fiziologice este influențată în mare măsură de activitatea endoteliului vascular. Aceasta este direct determinată, la rândul său, de un număr mare de biomolecule, care se sintetizează fie în diferite țesuturi din organism, fie direct la nivel endotelial. Astfel, tonusul vascular normal este determinat de echilibrul între:

Scanned with OKEN Scanner

- biomolecule cu funcţie vasoconstrictoare – noradrenalina, tromboxanii, endotelina 1, angiotensina II, neuropeptidul Y, etc;
- biomolecule cu funcţie vasodilatatoare – histamina, prostaciclina, plasmakinine, neurotensina, peptidele natriuretice, etc.

Din punct de vedere structural, biomoleculele ce reglează tonusul vascular sunt extrem de variate (peptide, eicosanoizi, amine biologic active, etc); în ultimii ani cercetările au evidenţiat existenţa unui sistem peptidic extrem de bine reprezentat cu capacitatea de a regla funcţia endotelială, precum şi activitatea celorlalte straturi ale peretelui vascular.

14.4.1. Sistemul renină - angiotensină

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) joacă un rol deosebit de important în reglarea tensiunii arteriale şi în homeostazia hidro-electrolitică.

Renina este o aspartil-protează sintetizată la nivelul aparatului juxtaglomerular renal, eliberarea sa este stimulată în anumite condiţii:

- scăderea volemiei;
- reducerea concentraţiei sangvine a ionilor de sodiu;
- scăderea fluxului sangvin renal;
- hipertensiunea arterială;
- stările edematoase;
- sarcina;
- administrarea unor medicamente (diuretice, vasodilatatoare).

Renina transformă angiotensinogenul – glicoproteină sangvină inactivă sintetizată de ficat – în angiotensina I. Angiotensina I este o decapeptidă.

Enzima de conversie a angiotensinei I (ACE) E.C.:3.4.15.1, este o peptidil-peptidază care acţionează asupra angiotensinei I, îndepărtând din structura acesteia un dipeptid (histidil-leucina) din regiunea carboxi-terminală şi eliberând astfel angiotensina II (octapeptidă).

Enzima de conversie a angiotensinei I este o metaloenzimă cu zinc, prezentă pe suprafaţa luminală a celulelor endoteliale ale tuturor vaselor sangvine, şi are un rol deosebit de important în homeostazia vasculară.

Enzima de conversie a angiotensinei I (ACE) nu acţionează numai asupra angiotensinei I; enzima de conversie are ca substratde asemenea bradikinina (vasodilatatoare) şi catalizează transformarea acesteia în metaboliţii săi inactivi (figura 14.5.).

Scanned with OKEN Scanner

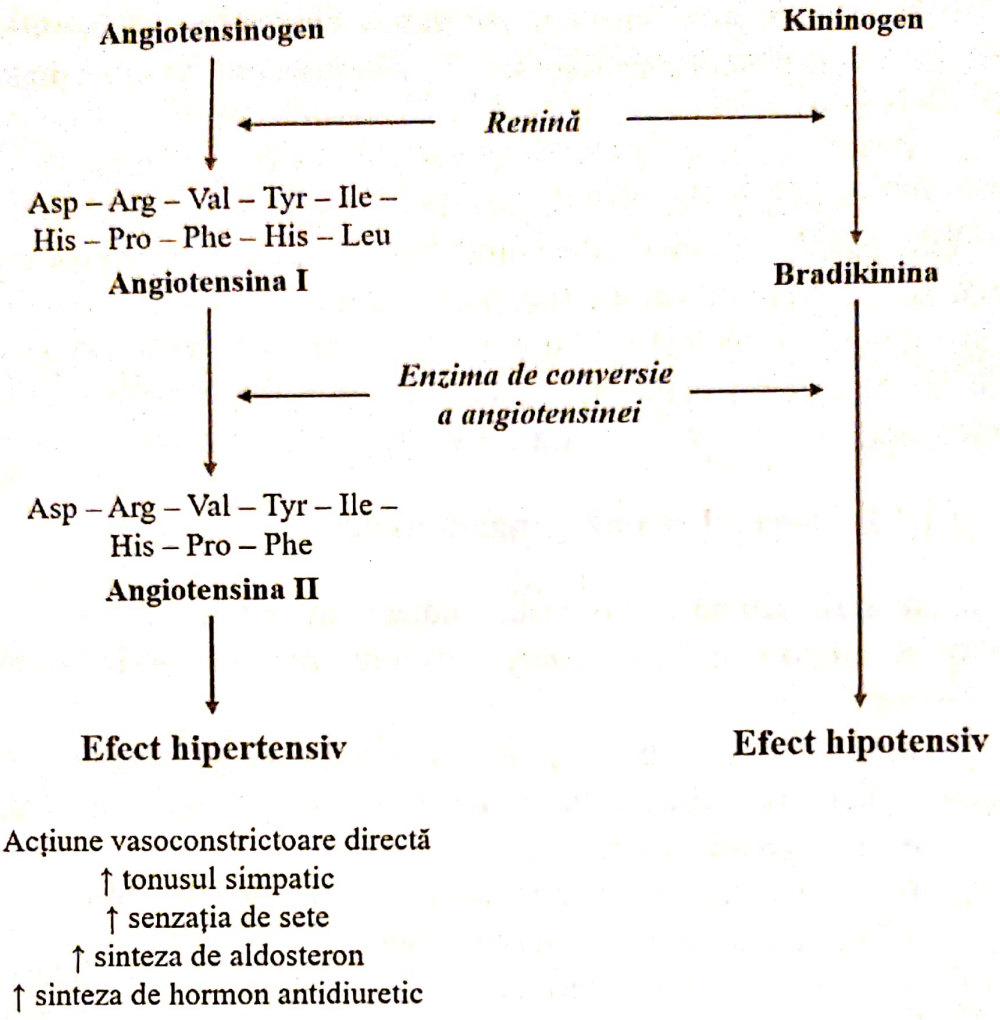


Figura 14.5. Sinteza şi efectele angiotensinei II

Angiotensina II este activă şi influenţează activitatea cardio-vasculară prin mai multe mecanisme:

- este un puternic agent vasoconstrictor,
- stimulează secreţia de aldosteron,
- stimulează consumul de apă (efect dipsogen) şi
- acţionează la nivelul sistemului nervos central crescând secreţia de vasopresină.

Angiotensina II îşi manifestă activitatea biologică acţionând la nivelul receptorilor săi specifici membranari (AT1 şi AT2). Marea majoritate a efectelor sunt mediate de receptorii AT1(efect proinflamator, proagregant plachetar), care sunt cuplaţi cu proteine G şi activează sistemul fosfolipaza C-diacilglicerol-calciu. Astfel, sistemul angiotensină II-ACE determină creşterea tonusului vascular sistemic, intervine în reglarea echilibrului electrolitic, a volemiei şi a tensiunii arteriale (figura 14.6.).

Scanned with OKEN Scanner

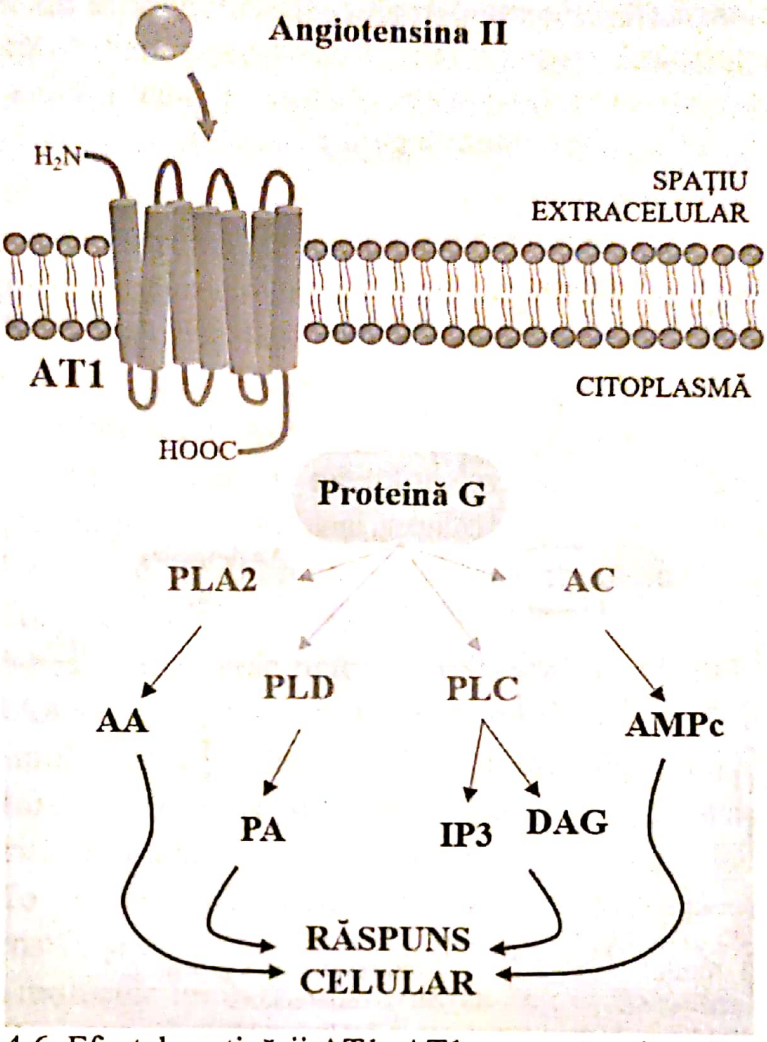


Figura 14.6. Efectele activării AT1; AT1 – receptorul angiotensinei 1, PLA2 – Fosfolipaza A2, PLD – fosfolipaza D, PLC – fosfolipaza C, AC – adenilat ciclaza, AA – acid arahidonic, PA – Acid fosfatidic, IP3 – inozitol trifosfat, DAG – diacilglicerol, AMPc – AMP ciclic

Angiotensina II este la rândul său transformată sub acțiunea aminopeptidazei A (APA) și a enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) în angiotensina III (activă pe receptorii AT 2), angiotensina IV și angiotensina 1-7 (activă pe receptorii Mas) (figura 14.7.). Aminopeptidaza N (APN) degradează angiotensina III la angiotensină IV (angiotensina-[3-8]), care poate acționa pe receptorii AT4, cunoscuți și sub numele deaminopeptidaza reglată de insulină (IRAP -*insulin-regulated aminopeptidase*).

ACE2 este o zinc metalopeptidază omoloagă cu enzima de conversie a angiotensinei ACE, care a fost descoperită în anul 2000 și este implicată în reglarea funcției cardiace, în hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat. Enzima are capacitatea de a transforma angiotensina II în angiotensina 1-7,

Scanned with OKEN Scanner

care contracarează efectele angiotensinei II, acționând la nivelul receptorilor Mas și este exprimată preponderent la nivel pulmonar. Astfel, angiotensina 1-7 induce următoarele răspunsuri celulare/tisulare: efect vasodilatator, antiinflamator, antioxidant, antiagregant plachetar.

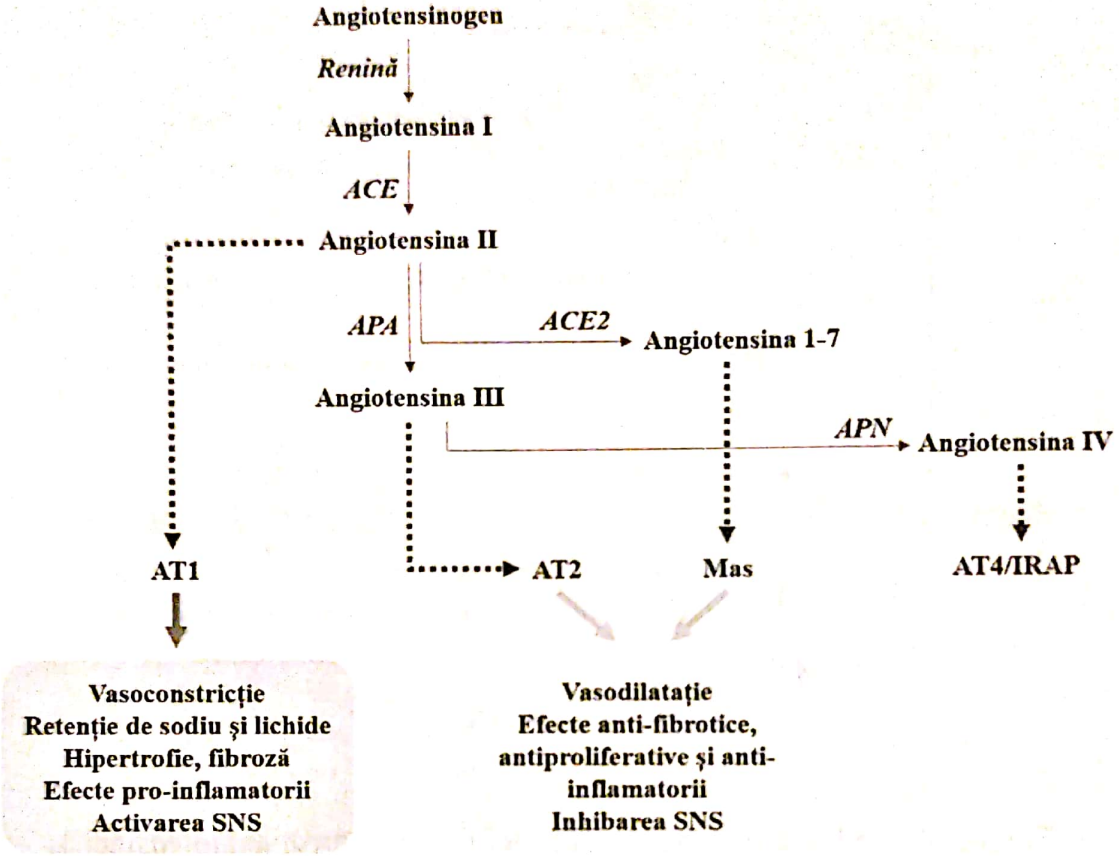


Figura 14.7. Metabolismul angiotensinelor; ACE – enzima de conversie a angiotensinei, APA – aminopeptidaza A, ACE2 – enzima de conversie a angiotensinei 2, APN – aminopeptidaza N, AT1, 2, 4 – receptorii angiotesinei 1, 2, 4, IRAP – *insulin-regulated aminopeptidase*

La nivel pancreatic, sistemul ACE2- Angiotensina 1-7 - Mas protejează celulele beta care sintetizează insulina, îmbunătățind funcția celulelor endoteliale microvasculare ce irigă pancreasul.

La nivel muscular, acest sistem contribuie la reducerea rezistenței la insulină.

Cantități importante de angiotensină II sunt sintetizate la nivelul sistemului respirator, unde angiotensina II determină creșterea permeabilității vasculare și facilitează edemul pulmonar. Sistemul ACE2-Angiotensina 1-7-Mas este supraexprimat la nivel pulmonar și poate induce vasoconstricție ca răspuns la hipoxie, protejând astfel de degradare pulmonară pacienții cu pneumonie. Este, astfel, posibil ca dezechilibrul

Scanned with OKEN Scanner

ACE-ACE2 să fie unul dintre mecanismele care explică de ce pacienții cu afecțiuni cardiometabolice prezintă risc crescut de insuficiență respiratorie.

Sistemul renină-angiotensină este un sistem hormonal local, sangvin, care modulează tonusul vascular; angiotensina II ajunge pe cale sangvină la nivel miocardic, unde stimulează contracția, favorizează hipertrofia miocardică și vasoconstricția coronariană.

Sistemul renină-angiotensină este implicat în patogenia aterosclerozei, probabil datorită faptului că angiotensina II induce disfuncția endotelială și stimulează intens creșterea celulelor musculare netede vasculare și a fibroblastelor. Această acțiune a angiotensinei II este mediată de receptorul AT1; activarea receptorului de către ligandul endogen determină creșterea generării de ioni superoxid ca urmare a activității unei oxidaze localizate pe membrana celulelor endoteliale și a celulelor musculare netede, oxidază dependentă de NADH.

Modularea farmacologică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) se utilizează în terapia antihipertensivă; în acest sens se utilizează mai multe categorii de molecule farmacologic active:

- **inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei** (captopril, enalapril, perindopril, lisinopril, etc) care au efecte majore de reducere a tensiunii arteriale, de reducere a mortalității la hipertensivi și de ameliorare a tulburărilor renale asociate cu HTA. Aceste molecule inhibă transformarea angiotensinei I în angiotensină II și reduc astfel toate efectele produse de aceasta.
- **antagoniști ai receptorilor de AT1 (sartani** – valsartan, olmesartan, azilsartan, etc);efectele antihipertensive sunt determinate de blocarea receptorilor angiotensinei.
- **antagoniștiai receptorilor mineralcorticoizi** (spironolactona, finerenona) – inhibă competitiv receptorii mineralcorticoizilor și reduc numărul de canale de sodiu la nivelul tubilor renali distali.
- **inhibitorii** direcți ai **reninei** (aliskiren) – inhibă sistemul RAAS încă de la prima sa etapă prin blocarea activității reninei, care nu mai inițiază astfel transformările ce vor genera angiotensina II.

Alte grupe farmacologice sunt în diferite etape de dezvoltare preclinică/clinică - inhibitorii enzimatici ai aminopeptidazei A, inhibitorii de aldosteron sintază, agoniști ai receptorilor T2 și ai receptorilor Mas, activatori de ACE_2, etc.

Virusul SARS-Cov-2 care determină maladia COVID 19, pătrunde în celule utilizând ACE2 și serin protеazele transmembranare tip II (TMPRSS2). Proteinele *spike (S)* ale coronavirusului folosesc ACE2 drept

Scanned with OKEN Scanner

receptor pentru pătrunderea în celulele gazdă (în principal pneumocitele şi enterocitele). Proteina S se leagă de domeniul catalitic al ACE2 cu afinitate mare; se induce o modificare conformaţională a proteinei S, care permite digestia sub acţiunea TMPRSS2 din celula gazdă, astfel că virusul pătrunde, se decapsidează şi se poate multiplica.

14.4.2. Sistemul endotelinelor

Endotelinele – constituie o familie de peptide (3 izoforme) sintetizate în numeroase ţesuturi, care acţionează ca **modulatori ai tonusului vascular**, influenţează proliferarea celulară şi producerea de hormoni, acţiunea lor manifestându-se atât la nivelul sistemului nervos central, cât şi la nivel cardiovascular.

Endotelinele 1 (ET1), 2 (ET2) şi 3 (ET3) au în structura lor 21 de aminoacizi şi 2 punţi disulfurice.

Endotelina 1 este sintetizată la nivelul celulelor endoteliale, celulelor musculare netede, astrocitelor, neuronilor, celulelor endometriale, hepatocitelor, celulelor renale, celulelor Sertoli, celulelor epiteliale mamare. Endotelina 1 nu se depozitează local, intracelular, fiind sintetizată rapid ca urmare a acţiunii unor stimuli (hipoxia, ischemia, stresul). Timpul de înjumătăţire pentru ARNm al endotelinei este de 15-20 de minute, iar timpul de înjumătăţire al endotelinei plasmatice este de 4-7 minute. Astfel, celulele vasculare adaptează rapid cantitatea de endotelină pentru a regla tonusul arterial. Endotelina 1 este metabolizată sub acţiunea unei endopeptidaze extracelulare neutre (*extracellular neutral endopeptidase*– NEP) şi eliminată în proporţie de 80-90%, în cursul primului pasaj pulmonar.

Endotelina 2 este sintetizată în principal la nivel renal şi intestinal; în mai mică măsură endotelina 2 se sintetizează în miocard, placentă şi uter. Activitatea biologică a endotelinei 2 nu este cunoscută cu exactitate.

Endotelina 3, ca şi endotelina 1, se găseşte în plasmă, dar nu se cunoaşte localizarea în organism a celulelor capabile să o sintetizeze. Endotelina 3 este probabil implicată în modularea proliferării şi dezvoltării neuronale şi se găseşte în cantităţi importante în creier;ET 3 modulează şi activitatea altor ţesuturi, fiind localizată la nivelul tractului gastro-intestinal, la nivel renal şi la nivel pulmonar.

Toate cele trei endoteline au acţiune vasoconstrictoare; potenţa cea mai mare o are **endotelina-1**.

Endotelinele acţionează la nivelul a două tipuri de receptori:

- **ET_A**- situaţi în **celulele musculare netede vasculare**, unde legarea endotelinei determină **vasoconstricţie, retenţie**

Scanned with OKEN Scanner

hidro-salină și creșterea presiunii sangvine;

- **ET_B-** situați pe **celulele endoteliale unde legarea endotelinei** determină **eliberarea de NO, natriureză, diureză și scăderea presiunii sangvine.**

Efectele biologice vasculare ale endotelinelor sunt mediate nu numai de receptorii endotelinici, fiind influențate și de **capacitatea endotelinelor de a interacționa cu alte sisteme**, cu funcție vasodilatatoare dar și vasoconstrictoare (figura 14.8.).

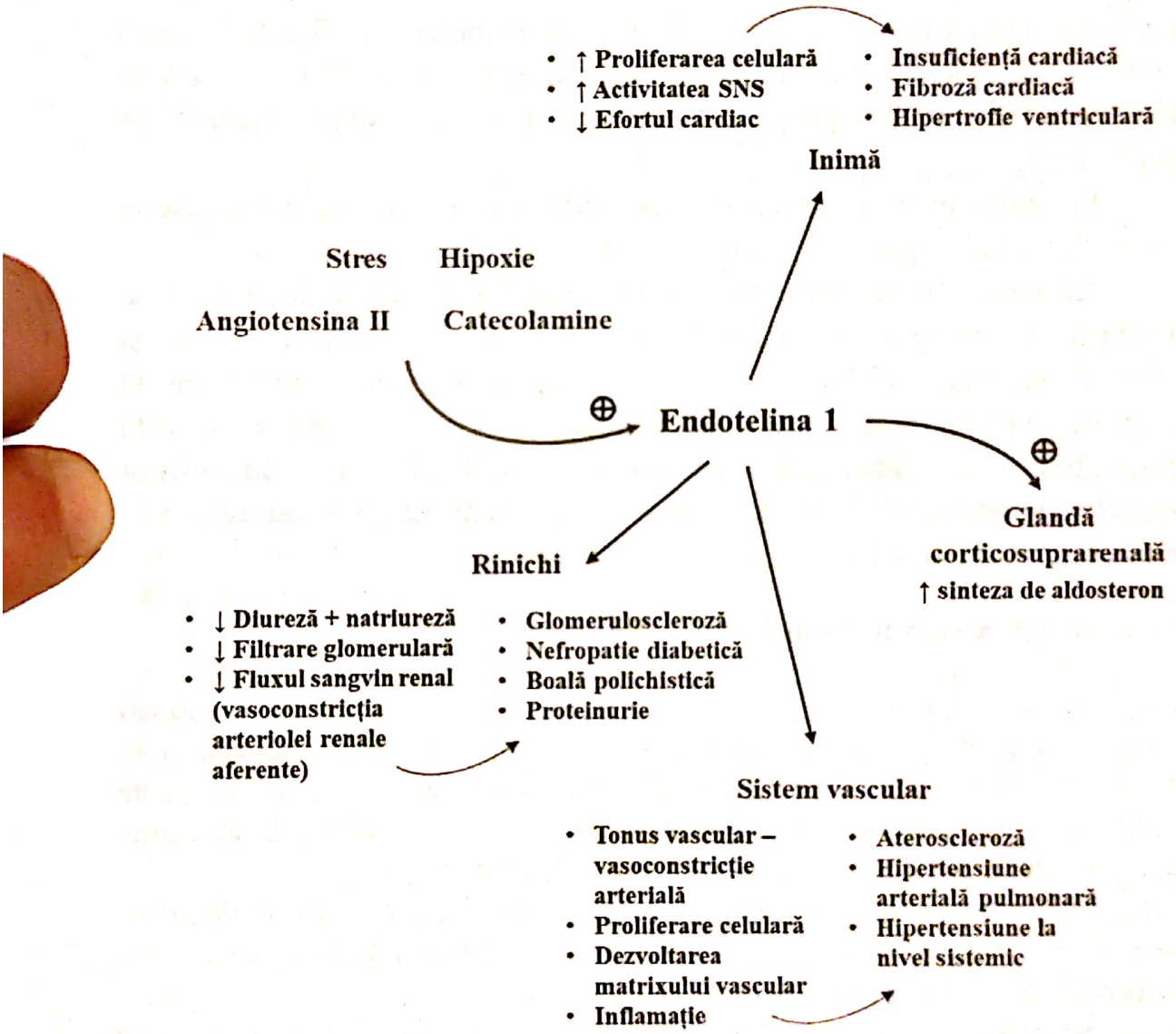


Figura 14.8. Efectele fiziologice (negru) și consecințele patologice (marcate cu roșu) ale endotelinei 1

Astfel, sinteza de endotelină 1 este stimulată de diferite peptide active și de unii factori de creștere. De exemplu, angiotensina II care are activitate vasoconstrictoare, stimulează hipertrofia miocardului și

Scanned with OKEN Scanner

proliferarea musculaturii netede vasculare şi stimulează producţia de endotelină 1. Inhibarea sintezei sau a acţiunii endotelinei suprimă efectele angiotensinei II la nivel miocardic şi vascular. Pe de altă parte, endotelina 1 stimulează transformarea angiotensinei I în angiotensina II şi potenţează efectele angiotensinei II asupra sintezei de aldosteron. Ca urmare, între cele două sisteme hormonale (endotelinele şi angiotensinele) se stabilesc relaţii complexe de reglare reciprocă.

Endotelinele interacţionează şi cu sisteme vasodilatatoare; astfel, prostaciclina şi monoxidul de azot (NO) inhibă eliberarea de endotelină. Pe de altă parte, endotelina 1 se leagă la nivelul receptorilor ET_B de la nivel endotelial, stimulând formarea de NO. Această eliberare de NO stimulată de ET 1 modulează contracţia ţesutului muscular neted vascular mediată de receptorii ET_A.

În afara efectului vasoconstrictor, endotelinele mai prezintă şi o serie de alte efecte fiziologice, care sunt prezentate succint în figura 14.8.

Antagoniştii receptorilor endotelinici (bosentan, ambrisentan) se utilizează în terapie deoarece reduc mortalitatea cardiovasculară şi îmbunătăţesc echilibrul hemodinamic în cazul hipertensiunii pulmonare. O altă strategie terapeutică ce are la bază modularea sistemului endotelinic este reprezentată de **inhibiţia enzimelor implicate în biosinteza endotelinelor**(daglutril) utilă în tratarea hipertensiunii esenţiale sau, respectiv, activarea receptorului ET_B.

14.4.3. Sistemul kininic

Kininele sunt peptide biologic active, cu rol de hormoni locali sangvini, alcătuite din 9-11 aminoacizi, care se formează în plasmă şi în diferite ţesuturi din *kininogeni* (glicoproteine acide) sub acţiunea *kalicreinelor* (serinproteaze). Principalele kinine sunt bradikinina (nonapeptidă) şi kalidina sau lizilbradikinina (decapeptidă).

Se cunosc două tipuri de *kininogeni* – unul cu greutate moleculară mare şi unul cu greutate moleculară mică – şi două tipuri de kalicreine – una plasmatică şi una tisulară.

Kalicreina este o enzimă de origine renală, iar mecanismele responsabile de eliberarea şi reglarea sintezei sale nu sunt complet elucidate. Se pare că eliberarea kalicreinei este stimulată de creşterea concentraţiei ionilor de potasiu la nivel renal. Kalicreina plasmatică este implicată, de asemenea, în sistemul coagulării.

Kininogenul cu greutate moleculară mare este sintetizat la nivel hepatic şi eliberat în plasmă, unde este scindat sub acţiunea kalicreinei,

Scanned with OKEN Scanner

eliberând astfel bradikinina. **Bradikinina** are un timp de înjumătăţire de mai puţin de un minut.

Kalidina se formează prin transformarea kininogenului cu greutate moleculară mică sub acţiunea kalicreinei tisulare. O mică parte din kalidina astfel formată se transformă la rândul său în bradikinină (figura 14.9.).

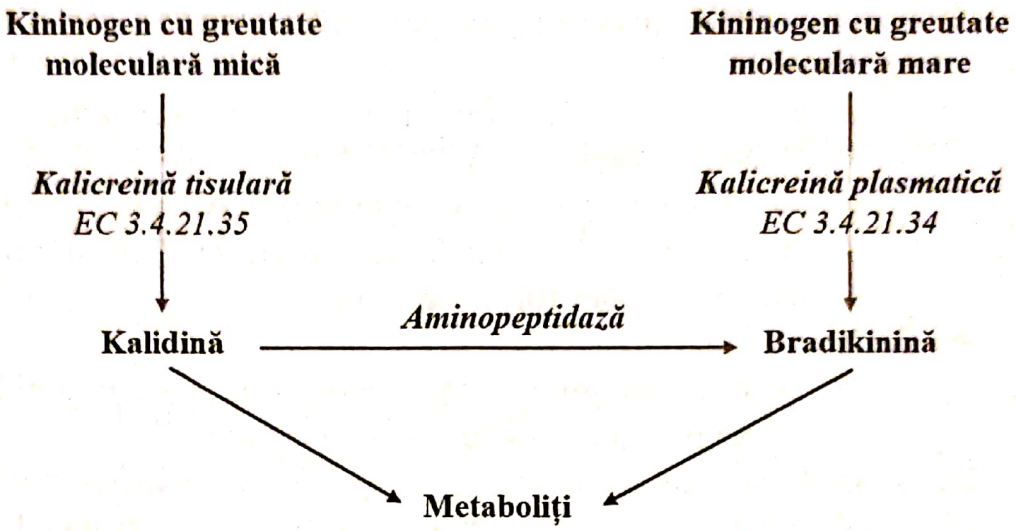


Figura 14.9. Biosinteza şi metabolismul kininelor

După sinteză, kininele au un timp de înjumătăţire extrem de scurt, şi sunt transformate în fragmente inactive sub acţiunea unor peptidaze. De pildă, bradikinina este metabolizată sub acţiunea **enzimei de conversie a angiotensinei** (ACE).

Kininele reprezintă factori importanţi implicaţi în biochimia proceselor inflamatorii (în rinite, edem angioneurotic, gută, etc), au efecte algogene, intervin în reglarea funcţiei renale şi a presiunii arteriale.Efectele **bradikininei** sunt mediate de receptorii săi notaţi cu B_1 şi B_2. Acţiunea bradikininei se manifestă:

- la nivel cardiovascular, determinând:
  - **vasodilataţie** – bradikinina este una dintre cele mai puternice substanţe vasodilatatoare cunoscute.Efectul său este, cel puţin parţial o consecinţă a eliberării de NO;
  - **creşterea permeabilităţii capilare** cu favorizarea apariţiei edemului; bradikinina reproduce astfel simptomele inflamaţiei, având şi un efect algogen mediat de receptorii B_2;
  - **stimularea miocardului** – efect explicat printr-o acţiune indirectă, (eliberarea catecolaminelor ca urmare a hipotensiunii), dar şi printr-un efect direct, bradikinina

Scanned with OKEN Scanner

accelerând contracţiile cardiace şi stimulând intensitatea acestora. Bradikinina manifestă, ca urmare a stimulării eliberării de NO şi de prostaglandină PGI-2 un efect antiischemic coronarian, suprimat de către antagoniştii receptorilor B_2;

- la nivelul musculaturii netede (alta decât cea vasculară), având o acţiune diferenţiată în funcţie de teritoriul asupra căruia acţionează:
  - bradikinina determină apariţia unei **contracţii** lente pe ileonul izolat de cobai;
  - bradikinina provoacă **bronhoconstricţia** la cele mai multe specii de animale de experienţă, fiind implicată în patogenia unor forme de astm;
- la alte niveluri
  - bradikinina stimulează eliberarea de hormon antidiuretic şi manifestă o acţiune natriuretică intensă.

Izoforma *Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase–* ACE2 (E.C.:3.4.15.1.) acţionează nu numai asupra angiotensinei I, dar şi asupra altor peptide vasoactive cum ar fi:

- des-arginin-bradikinina,
- neurotensina, şi
- kinetensina.

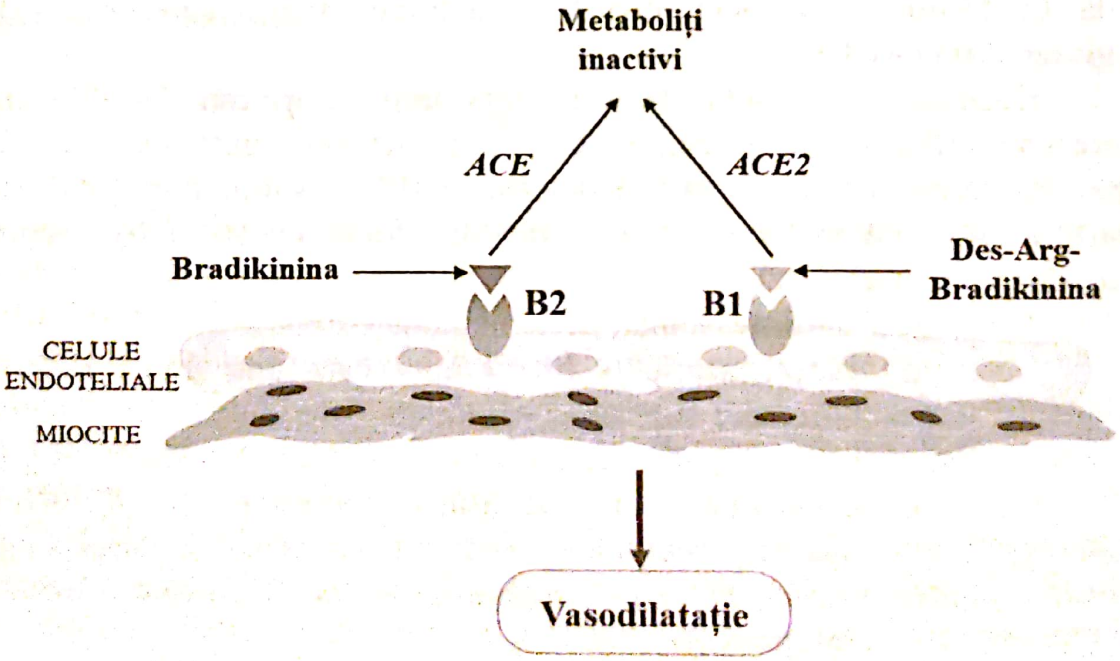


Figura 14.10. Implicarea enzimei de conversie a angiotensineiîn degradarea bradikininei

Scanned with OKEN Scanner

Des-arginin-bradikinina are efect vasodilatator local ca urmare a legării sale de receptorul B_1 corespunzător bradikininei, receptor care este exprimat în ţesuturile lezate sau inflamate. Se poate explica astfel implicarea ACE2 în reglarea tonusului vasomotor, deoarece această enzimă scindează bradikinina vasodilatatoare. *Neurotensina* are efecte variate la nivelul sistemului digestiv, cardiovascular şi nervos. *Kinetensina* stimulează degranularea celulelor mastocitare şi permeabilitatea vaculară (figura 14.10.).

14.5. Hormonii miocardului. Peptideleatrialenatriuretice

La nivel cardiac se sintetizează trei peptide biologic active cu funcţie hormonală:

- peptidul natriuretic A (*Atrial Natriuretic Peptide* – ANP, *atriopeptin*),
- peptidul natriuretic B – hormon cu 29 de aminoacizi, eliberat la nivel ventricular. A fost descoperit pentru prima dată la nivel cerebral (*BrainNatriuretic Peptide* – BNP)
- peptidul natriuretic C – sintetizat la nivel endotelial şi în mai mică măsură, la nivel cerebral.

Aceste peptide sunt sintetizate sub acţiunea unor stimuli hemodinamici (întinderea excesivă a ţesutului miocardic, stresul mecanic exercitat la nivel miocardic), sub acţiunea unor mediatori biologici (angiotensina II, endotelina, vasopresina, citokinele proinflamatorii, agoniştii α_1 şi β adrenergici) şi în cazul ischemiei sau hipoxiei.

Peptidul natriuretic atrial

Peptidul natriuretic atrial a fost descoperit în 1981, de o echipă de cercetători din Ottawa, condusă de Mercdes Kuroski de Bold, ca urmare a injectării unor extracte de ţesut atrial la animalele de laborator. Peptidul natriuretic atrial este biomoleculă cu 28 de aminoacizi, 17 dintre aceştia formând o structură ciclică.

ANP este sintetizat, stocat şi eliberat de către monocitele atriale, ca răspuns la stimuli, cum ar fi:

- distensia atrială (creşterea volumului de fluid extracelular, fibrilaţie atrială, etc),
- stimularea simpatică a receptorilor β-adrenergici,
- creşterea concentraţiei ionilor de sodiu,
- angiotensina II,
- endotelina.

Scanned with OKEN Scanner

Biosinteza peptidului natriuretic atrial se realizează pornind de la un peptid precursor cu 151 aminoacizi, primii 25 de aminoacizi de la capătul N terminal reprezentând un peptid semnal. Prin îndepărtarea acestuia se eliberează pro-ANP, cu 125 aminoacizi, care eliberează prin proteoliză ANP (figura 14.11).

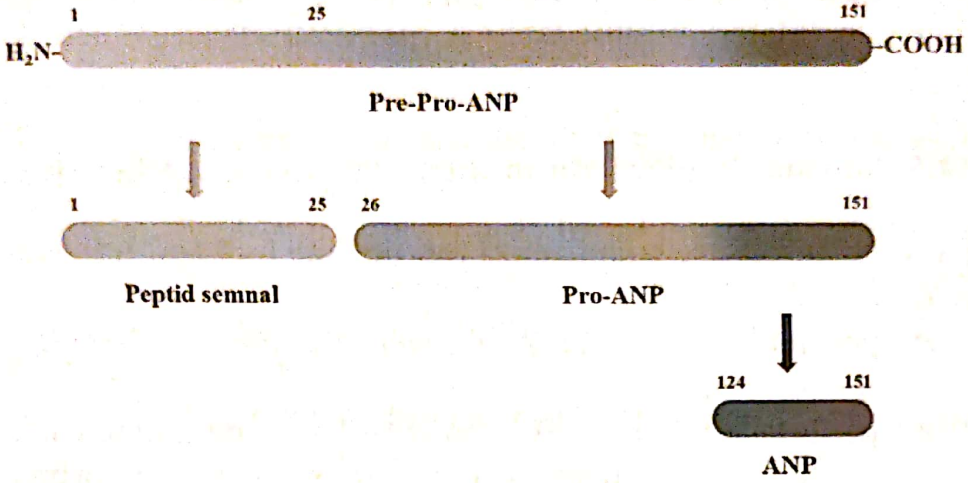


Figura 14.11. Biosinteza peptidului natriuretic atrial

Metabolizarea sa se realizează sub acţiunea unei endopeptidaze neutre (*neutral endopeptidase* – NEP).

Peptidul natriuretic atrial are trei tipuri de receptori identificaţi la mamifere, receptori notaţi cu A, B şi C. Receptorii A şi B sunt cuplaţi cu guanilat-ciclaza, în timp ce receptorul C este cuplat cu o proteină G, legată la rândul său de un alt receptor (*clearance receptor)* care se internalizează şi metabolizează ligandul.

Peptidul natriuretic atrial este implicat în homeostazia sodiului şi a apei în organismul uman, acţiunea sa globală fiind de **reducere a volumului sangvin, a debitului cardiac, a presiunii venoase şi arteriale**. Efectele ANP **contracarează acţiunea hipertensivă exercitată de sistemul renină-angiotensină** şi se manifestă la diferite niveluri. Astfel:

- la nivel **renal** ANP:
  - determină dilatarea arterelor glomerulare aferente, constricţia arterelor eferente şi relaxarea celulelor mesangiale; ca urmare creşte filtrarea glomerulară şi creşte excreţia de sodiu şi de apă;
  - determină reducerea reabsorbţiei ionilor de sodiu la nivelul tubilor contorţi distali şi a tubilor colectori;
  - inhibă secreţia de renină, reducând astfel sinteza de angiotensină II;

Scanned with OKEN Scanner

- la nivel **cardiovascular** ANP determină:
  - relaxarea muşchilor netezi vasculari ai arteriolelor şi venulelor prin creşterea GMPc din celulele respective şi prin inhibarea efectelor catecolaminelor;
  - reducerea rezistenţei vasculare pulmonare;
  - reducerea presarcinii şi a postsarcinii miocardice;
- la nivelul **glandelorcorticosuprarenale** ANP determină:
  - reducerea producţiei de aldosteron;
- la nivelul **hipofizei** ANPdetermină:
  - reducerea sintezei de vasopresină şi corticotropină;
  - reducerea senzaţiei de sete;
  - scăderea apetitului pentru sare;
  - reducerea tonusului simpatic.

Nivelul sangvin al ANP este crescut în stări asociate cu hipervolemia şi în insuficienţa cardiacă congestivă.

Peptidul natriuretic B

Peptidul natriuretic B (BNP) are 32 de aminoacizi şi este sintetizat la nivel cerebral şi la nivel ventricular. Biosinteza BNP se realizează printr-un mecanism similar cu cea a ANP. Pre-pro-BNP are 134 de aminoacizi, primii 26 constituind un peptid semnal. Segmentul 27-134 reprezintă pro-BNP, iar segmentul 103-134 reprezintă BNP activ (figura 14.12.).

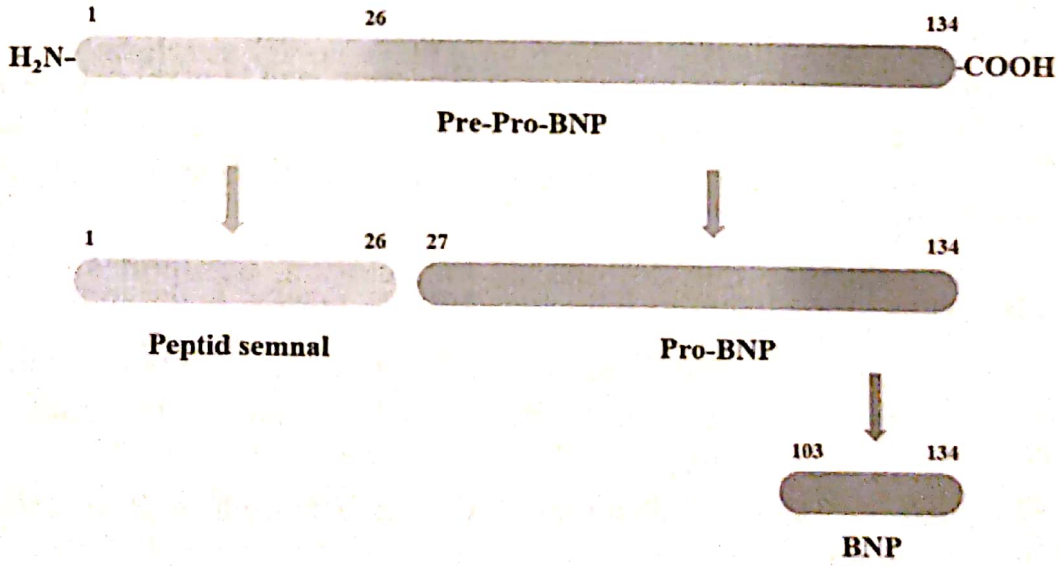


Figura 14.12. Biosinteza peptidului natriuretic B

Timpul de înjumătăţire al BNP este de 20 de minute. Metabolizarea sa se realizează sub acţiunea unei endopeptidaze neutre (NEP), ca şi în cazul ANP.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de eliberare a BNP precum şi activitatea sa fiziologică sunt similare cu cele ale ANP. Astfel peptidul natriuretic B **reduce presiunea arterială** prin **reducerea rezistenţei vasculare sistemice**. Acţiunea vasodilatatoare a BNP se manifestă atât la nivel de SNC, cât şi la nivel vascular, unde determină creşterea GMPc în celulele musculare netede vasculare. În plus, BNP reduce eliberarea de noradrenalină la nivelul terminaţiilor nervoase ale sistemului simpatic şi diminuează eliberarea endotelială de endotelină. La nivel miocardic BNP are acţiune antifibrotică, reducând remodelarea miocardului.

Determinarea nivelului plasmatic al BNP este utilizată pentru diagnosticarea rapidă a insuficineţei cardiace congestive, valori ale BNP mai mari de 100 pg/mL indicând necesitatea intervenţiei terapeutice rapide, chiar şi în cazul simptomatologiei ambigue. Nivelul plasmatic al BNP este corelat cu presiunea intraventriculară şi cu statusul dispneic.

S-a constat că determinarea nivelului sangvin al fragmentului N-terminal al pro-BNP constituie un parametru predictiv al mortalităţii pe termen lung la pacienţii cu sindrom coronarian acut.

Determinarea în clinică a peptidelor natriuretice A şi B este utilă în diagnosticul precis al unor afecţiuni cardiovasculare (insuficienţa cardiacă cu simptomatologie ambiguă, disfuncţiile sistolice sau diastolice). De asemenea, determinarea nivelului plasmatic al peptidelor natriuretice reprezintă un factor predictiv al prognosticului la pacienţii cu infarct miocardic, hipertensiune pulmonară sau stenoză aortică.

Ambele peptide natriuretice (A şi B) acţionează la nivel celular prin:

- inhibarea transportului ionilor de sodiu, la nivelul tubilor contorţi proximali, transport care este stimulat de angiotensina II
- reducerea transportului de ioni clorură, transport stimulat de vasopresină
- reducerea reabsorbţiei NaCl la nivelul tubilor colectori, reabsorbţie care este mediată de canalele de sodiu şi de Na^+-K^+-ATPaza.

Sinteza de peptide natriuretice A şi B este redusă în obezitate şi crescută la pacienţi cu:

- afecţiuni pulmonare
- hipertensiune
- hipertiroidism
- sindrom Cushing
- ciroză hepatică asociată cu ascită

Scanned with OKEN Scanner

- insuficienţă renală
- sindrom paraneoplazic
- hemoragie subarahnoidiană.

Peptidul natriretic C (CNP)

Peptidul natriuretic C este constituit din 22 de aminoacizi. Este practic nedectabil în sânge şi acţionează ca hormon paracrin, fiind sintetizat în principal la nivelul celulelor endoteliale. Sinteza de CNP este stimulată de lipopolizaharidul C, de stresul mecanic şi de citokinele proinflamatorii.

CNP acţionează prin intermediul a doi receptori:

- receptorul B – cuplat cu guanilat ciclaza, determină creşterea sintezei de GMPc
- receptorul C – inhibă sinteza de AMPc.

Peptidul natriuretic C acţionează în principal ca modulator local al presiunii arteriale şi al regenerării vasculare, prin reducerea proliferării celulelor musculare netede vasculare. Peptidul natriuretic C antagonizează efectele vasculare ale angiotensinei I mai mult decât pe cele ale angiotensinei II, funcţionând astfel ca modulator al tonusului local vascular. Efectul CNP asupra diurezei şi natriurezei este limitat, iar concentraţia sa la nivel miocardic este redusă.

Modularea terapeutică a peptidelor natriuretice atriale

Peptidele natriuretice sunt catabolizate de endopeptidaza neutră (NEP), numită şi **neprilizina**, o metalo-endopeptidază membranară; această enzimă este responsabilă, în egală măsură şi de metabolizarea altor mediatori, printre care bradikinina şi angiotensinele.

Activitatea acestei enzime este ţintă terapeutică.Substanţa sacubritil poate fi utilizată drept inhibitor al **neprilizinei**, împiedincându-se degradarea rapidă a peptidelor natriuretice (ANP are uzual o durata de viată de cca. 2 minute), ceea ce are ca rezultat prelungirea duratei de acţiune şi a efectelor favorabile ale acestora. Concomitent, deoarece neprilizina degradează şi angiotensinele I şi II, are loc o acumulare a acestora; din aceasta cauză, orice inhibitor de neprilizină nu poate fi utilizat singur, ci doar în combinaţie cu un antagonist AT-1 (ex: valsartanul).

Scanned with OKEN Scanner

14.6. Hormonii țesutului renal. Eritropoietina

14.6.1. Istoricul descoperirii eritropoietinei

Sângele i-a fascinat dintotdeauna pe oameni, fiind considerat însuși simbolul vieții. Medicina antică lega aproape toate bolile somatice și psihice de bolile sângelui. Prima transfuzie heterologă de sânge (provenit de la o specie animală) a fost făcută la Paris în anul 1667, de către medicii regelui Ludovic al-XIV-lea, Jean-Baptiste Denis și Paul Emmerez. În anul 1825, medicul obstetrician londonez James Blundell a realizat prima transfuzie omologă, la o femeie cu hemoragie postpartum, utilizând sânge donat de soțul acesteia. Rolul eritrocitelor ca transportori ai moleculei de oxigen nu a fost recunoscut până în a doua jumătate a secolului al XIX-lea. În anul 1870, Ernst Neumann și Guilio Bizzozero au stabilit rolul măduvei osoase în hematopoieză.

Paul Bert, profesor de fiziologie la Universitatea Sorbona (Paris) și mentorul său Denis Jourdanet au studiat în anii 1880 funcția respiratorie la altitudine ridicată și au descoperit corelația dintre concentrația de eritrocite în sânge și concentrația de oxigen la nivel tisular. Paul Bert a observat că animalele care trăiesc la o altitudine de 4000 m, unde aerul este rarefiat, au o concentrație mai mare de hemoglobină decât cele de la șes. Friedrich Miescher (descoperitorul ADN-ului) raportează în 1893 pentru prima dată faptul că la pacienți tuberculoși cu anemie numărul de eritrocite a fost crescut după ce aceștia au petrecut mai multe săptămâni într-o stațiune montană. Miescher a explicat stimularea eritropoiezei prin reducerea presiunii parțiale a O_2 la nivelul măduvei osoase.

Ideea reglării hormonale a eritropoiezei a fost formulată în anul1906 de Paul Carnot, profesor de medicină la Sorbona. Prezentată pentru prima data ca "hemopoietină", a devenit cunoscută ca factor ce ar putea stimula dezvoltarea noilor celule roșii sau eritrocite, prin munca de pionierat a lui Carnot și DeFlandre (1906). Acești cercetători au demonstrat ca plasma sangvină prelevată de la iepuri, în urma unui stimul de sângerare, injectată ulterior la iepuri de control, netratați,determină dezvoltarea de globule roșii imature. O serie de alte investigații ce au urmat acestor studii, au arătat rezultate similare demonstrând că plasma prelevată prin sângerare de la animale determină o dezvoltare semnificativă a reticulocitelor (reticulocitoză).

Termenul de „eritropoietină" (EPO) a fost introdus de Eva Bonsdorff și Eeva Jalavisto, la Helsinki **în anul 1948. Rolul important al rinichiului în producerea EPO a fost descoperit în anul 1957** când Leon Jacobson și colab. au evidențiat la șobolani cu nefrectomie incapacitatea de sinteză a EPO în condiții de hipoxie. În anii 1970 Goldwasser și Kung au reușit să izoleze și să purifice EPO nativă umană, printr-o procedură dificilă de extracție din urina pacienților cu anemie, și i-au identificat parțial secvența de aminoacizi (1977).

Gena EPO umană a fost clonată în 1985, iar **rhEPO** este primul polipeptid utilizat în terapie sub formă recombinată. Descoperirea de către Gregg Semenza și colab. (1991) (SUA) a **factorului de transcriere inductibil la hipoxie (*Hypoxia Inducible Factor*, HIF)**, a marcat un progres major în identificarea moleculelor care controlează expresia genei EPO (Premiul Nobel în Fiziologie sau Medicină, 2019). În ultimul deceniu a fost caracterizat la nivel molecular și receptorul specific EPO-R, împreună cu sistemele de semnalizare specifice prin care EPO își exercită acțiunea sa de tip pleiotrop.

Scanned with OKEN Scanner

14.6.2. Structura chimică a eritropoietinei

Eritropoietina (EPO) este un polipeptid puternic glicozilat (40% resturi glucidice) constituit inițial din 166 de aminoacizi (34.000 Daltoni). La nivel spațial, structura sa este formată din 4 helixuri de tip alfa și două punți disulfurice situate între resturile de cisteină (Cys) 7 -161, și între Cys 2 - 33. Glicozilarea este o modificare post-translațională a EPO, localizată în 4 situsuri diferite: 3 situsuri de glicozilare pe resturile de asparagină (Asn) 24, 38 și 83, și un situs de O-glicozilare pe serina (Ser) din poziția 126.

Restul oligozaharidic este compus din molecule de galactoză, manoză, N-acetil glucozamină și N-acetil galactozamină, fucoză și acid sialic. Glicozilarea protejează molecula împotriva degradării hepatice rapide care ar împiedica EPO să își exercite activitatea la nivelul măduvei osoase. Îndepărtarea enzimatică a acidului sialic de către sialidază și deglicozilare determină o pierdere totală a activității biologice atât *in vitro*, cât și *in vivo*.

Gena care codifică biosinteza EPO este situată pe cromozomul 7, și codifică un lanț polipeptidic care conține inițial 193 de aminoacizi. Un rest de arginină carboxi-terminală în poziția 166 se elimină atât în EPO umană matură la nivel celular, cât și în **EPO umană recombinată (rhEPO)**. Rezultatul este o proteină maturată, constituită din 165 aminoacizi, cu o structură terțiară de tip globular, ce este eliberată în fluxul sangvin.

EPO este o moleculă foarte stabilă: ea rezistă la temperaturi ridicate (80°C), și la valori extreme de pH precum și la acțiunea diferiților agenți denaturanți.

14.6.3. Expresia eritropoietinei la nivel tisular

Producția și secreția de **eritropoietină (EPO)** are loc în primul rând în rinichi, în celulele peritubulare, dar a putut fi detectată la om în probe de aer expirat condensat, ceea ce sugerează prezența ei ubiquitară în organism; situsurile secundare de producție și secreție a EPO se găsesc în ficat, uter și creier.

În cea mai mare parte, țesutul hepatic este responsabil de producerea extrarenală a EPO, producție la care contribuie și celulele stem ale măduvei spinării.În momentul de față există contradicții cu privire la tipul de celulă din țesutul hepatic care sintetizează EPO. Există dovezi că atât hepatocitele cât și celulele Kupffer sunt formatoare de EPO. Alte cercetări au evidențiat că și alte celule ale sistemului monocito-macrofagic ar putea fi implicate în producerea EPO. Creșteri ale biosintezei EPO au fost remarcate în perioada de regenerare hepatică intensă (post hepatite virale acute, post hepatectomie, în hepatoame), sau în caz de stază hepatică severă cu caracter prelungit.

Scanned with OKEN Scanner

În sistemul nervos, producţia şi secreţia EPO are loc în hipocampus, cortex, mezencefal, celule endoteliale cerebrale şi astrocite. Alte studii recente au dezvăluit mai multe organe şi ţesuturi secretoare de EPO, cum ar fi: mioblastele, celulele beta-pancreatice producătoare de insulina şi ţesutul cardiac.

14.6.4. Biosinteza şi metabolismul eritropoietinei

EPO este sintetizată la nivelul fibroblastelor peritubulare din cortexul renal în cantitatea de 2 - 4 UI/kg/zi. Secundar, ficatul produce aproximativ 5 – 10% din acest hormon. Concentraţia sa plasmatică reflectă echilibrul dintre biosinteză şi utilizarea sa la nivelul măduvei osoase, fiind cuprinsă între 10 – 25 UI/l, sau 3 – 8 mmol/l.

Nivelurile plasmatice de EPO suferă variaţii diurne: se înregistrează valori minime dimineaţa (la ora 8), o creştere de 42% la orele 16, şi o crestere de 60% la orele 20. Hipoxia tisulară, dependentă direct de numărul de eritrocite circulante, determină la nivel renal o creştere a producerii de EPO. La rândul său, o creştere a producerii de globule roşii va determina oxigenarea ţesutului renal şi va exercita astfel un *feedback* negativ asupra sintezei de EPO.

În biosinteza şi secreţia de EPO, procesul transcripţional (formarea ARNm specific) a fost detectat după 15-30 minute de hipoxie renală. Hormonul odată produs nu este stocat ci este eliberat în circulaţia generală. EPO sangvină se fixează la nivelul măduvei osoase. Degradarea EPO are loc la nivel hepatic. EPO este eliminată în proporţie de 5 - 10% (din hormonul circulant) prin rinichi. Timpul său de înjumătăţire la nivel circulant este de 5 – 9 ore.

14.6.5. Reglarea biosintezei eritropoietinei

EPO este un **hormon indispensabil pentru producerea globulelor roşii (eritropoieză) în organismul mamiferelor**. Între concentraţia plasmatică de hemoglobină şi cantitatea de eritropoietină funcţională plasmatică există o relaţie invers proportională.

Scăderea presiunii parţiale a oxigenului la nivelul ţesuturilor reprezintă de fapt semnalul secreţiei de eritropoietină. Odată cu primirea unui **stimul de hipoxie,** EPO este imediat eliberată în circulaţia periferică, ajungela nivelul măduvei osoase şi se leagă de receptorul EPO-R puternic exprimat pe suprafaţa celulelor eritroide progenitoare. EPO stimulează, de asemenea, celulele eritroide formatoare de colonii pentru a induce proliferarea şi maturarea lor în eritrocite, şi ajută la eliberarea reticulocitelor în circulaţia sangvină (figura 14.13.).

Scanned with OKEN Scanner

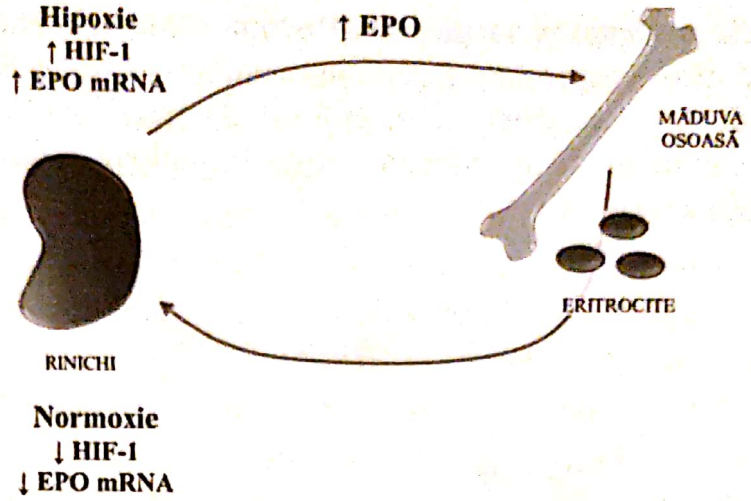


Figura 14.13. Reglarea eritropoiezei sub acțiunea EPO. Reducerea concentrației de oxigen (hipoxie) în celulele peritubulare din cortexul renal determină o creștere a expresiei și secreției de EPO în circulație, ca urmare a activării factorului inductibil al hipoxiei (HIF-1). EPO va stimula celulele progenitoare din măduva osoasă pentru a induce proliferarea și maturarea lor în eritrocite. Atunci când creșterea masei eritrocitare reduce semnalul hipoxic, expresia genei EPO este *down*-reglată.

Această acțiune are ca rezultat o creștere a numărului de eritrocite mature și implicit îmbunătățirea alimentării cu oxigen la nivel tisular. Deși EPO este recunoscut ca un modulator important în eritropoiezã, o concentrație scazută de eritrocite nu stimulează **în mod direct** producția de EPO. **Exprimarea EPO și EPO-R** sunt **controlate defactorul inductibil al hipoxiei 1 (*hypoxia-inducible factor 1*, HIF-1)**.

HIF-1 este esențial pentru producerea și secreția de EPO ca răspuns la hipoxie. Transcrierea genelor EPO și EPO-R este dependentă de hipoxie, ea rezultând în mod direct din activarea căii HIF-1.

HIF-1 stimulează producerea de EPO în rinichi, EPO este eliberată în circulația sangvină și ajunge la celulele eritroide progenitoare din măduva osoasă unde se leagă dereceptorul său, EPO-R și stimulează supraviețuirea, proliferarea și diferențiarea acestora.

Eritropoieza implică și un proces de captare a fierului de către măduva osoasă, utilizat în biosinteza hemoglobinei. În ficat, HIF-1 stimulează captarea fierului prin represia genei care codifică **hepcidina**- un inhibitor al feroportinei. **Feroportina** este o proteină transmembranară responsabilă de exportul fierului captat la nivel intestinal în circulația sangvină și are, de asemenea, rolul de a media efluxul de fier reciclat din macrofagele rezidente din splină și ficat. Hepcidina produsă de ficat se leagă de feroportină și limitează activitatea sa, reducând astfel eliberarea fierului în circulația sangvină. **HIF-1 activează sinteza hepatică a transferinei**, proteina plasmatică cu rol major în transportul fierului de la intestin la

Scanned with OKEN Scanner

măduva osoasă, şi captarea sa pe calea receptorului de transferină. Astfel, HIF-1 reglează direct expresia a 5 proteine codificate de gene diferite (EPO, EPO-R, hepcidină, transferină, şi receptorul de transferină), ce implică 5 ţesuturi diferite (rinichi, ficat, intestin, sânge şi măduva osoasă) în controlul eritropoiezei (figura 14.14.).

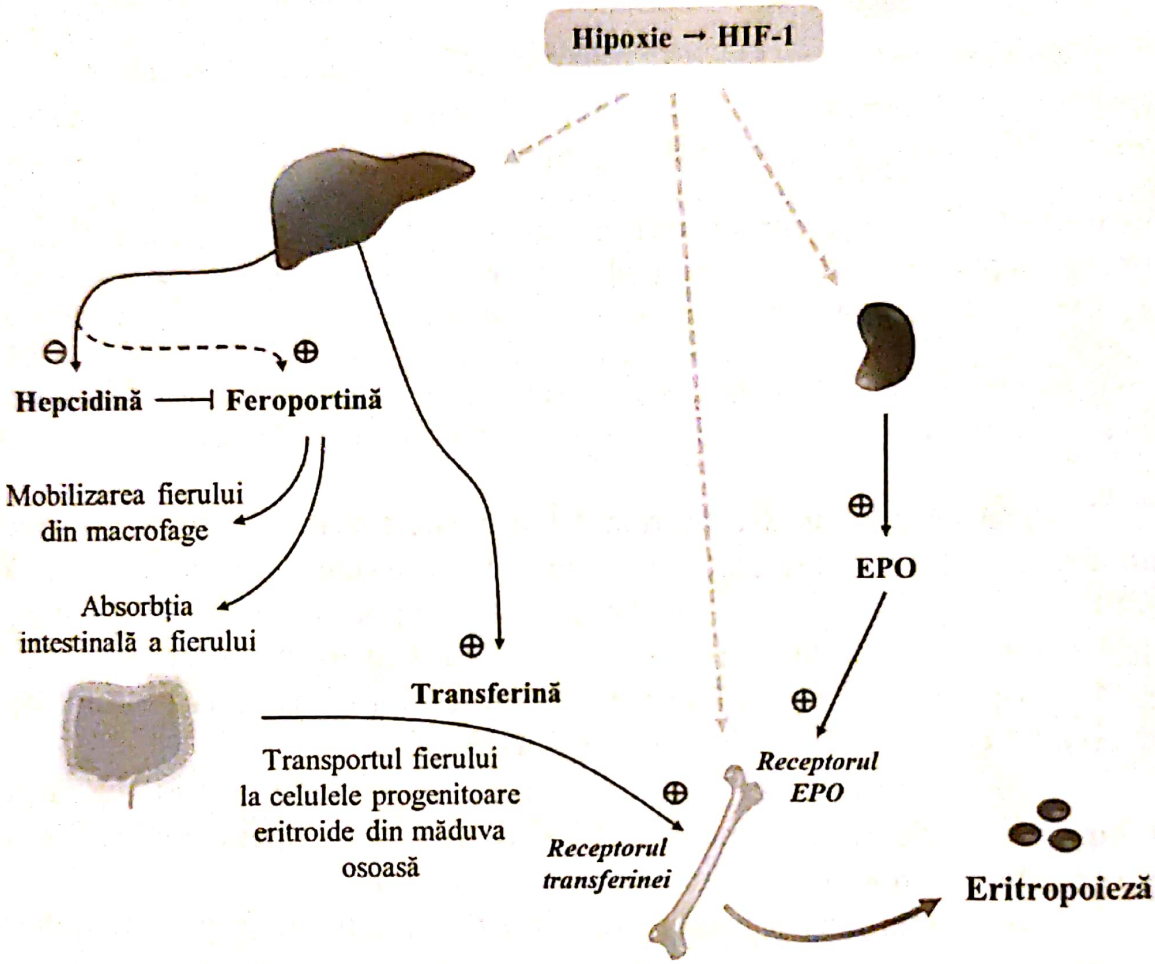


Figura 14.14. Rolul proteinelor implicate în homeostazia fierului la nivel sistemic şi în controlul eritropoiezei: EPO, EPO-R, hepcidina, transferina şi receptorul de transferină.

Un deficit în aportul de oxigen la nivel tisular determină o creştere a producţiei de EPO şi o creştere a exprimării EPO-R, nu numai în organele periferice, dar şi în creier, fapt care ar putea determina toleranţă hipoxică la unele specii. Secreţia de EPO în creier pare să fie mai intensă decât în organele periferice, cum ar fi rinichii, sugerând că producţia de EPO şi-ar putea avea originea în creier, ea trecând, eventual, bariera hemato-encefalică pentru a ajunge în sânge şi la organele periferice. Studiile realizate *in vivo* pe subiecţi expuşi unor condiţii de hipoxie au demonstrat, de asemenea, o

Scanned with OKEN Scanner

creştere a expresiei EPO şi a ARNm pentru receptorul EPO-R în urma oxigenării reduse. În plus, atât neuronii în culturi primare cât şi liniile de celule neuronale au păstrat capacitatea de a exprima EPO într-un mod dependent de concentraţia de oxigen.

Hipoxia nu este singurul factor responsabil de exprimareaEPO şi EPO-R. Producţia şi secreţia de EPO în organele de reproducere feminine este estrogen-dependentă. În timpul dezvoltarii ciclice a endometrului uterin, 17β-estradiolul poate duce la o creştere rapidă şi tranzitorie, de ARNm al EPO în uter, oviducte şi ovare.Mai mult, expresia ARNm-EPO indusă hipoxic în ţesutul uterin apare numai în prezenţa a 17β-estradiol. Totuşi, expresia EPO indusă prinhipoxie în uter este mai puţin pronunţată decât expresia EPO din rinichi şi creier.

O varietate de tulburări celulare pot induce o expresie EPO, fie crescută, fie scăzută prin intermediul controlul de către HIF. Aceste tulburări includ: hipoglicemia, expunerea la cadmiu, calciul intracelular ridicat, sau depolarizarea neuronală intensă generată de specii reactive de oxigen la nivel mitocondrial. Stresul anemic, eliberarea de insulină, şi mai multe citokine - inclusiv *insulin like growth factor*-1 (IGF-1), factorul α de necroză tumorală (TNF-α), interleukina-1 β (IL-1β), şi interleukina-6 (IL-6), pot induce o expresie crescută de EPO şi EPO-R.

14.6.6. Receptorul eritropoietinei

EPO îşi exercită efectul biologic prin intermediul receptorului său specific (EPO-R), a cărui genă se află situată pe perechea cromozomilor 19. Clonarea genei pentru EPO a avut ca rezultat şi iniţierea studiilor pentru caracterizarea moleculară a EPO-R.

EPO-R face parte din super-familia de receptori de tipul 1 ai receptorilor de citokine şi este activat prin homodimerizare. Această familie de receptori prezintă o structură comună reprezentată de un domeniu de legare extracelular, un domeniu transmembranar, şi un domeniu intracelular.

Domeniul extracelular este necesar pentru legarea iniţială a EPO, iar domeniul intracelular este responsabil pentru transducţia (traducerea şi transmiterea) semnalului intracelular. EPO-R conţine un domeniu transmembranar unic şi patru resturi de cisteină conservate în domeniul extracelular (figura 14.15.).

Scanned with OKEN Scanner

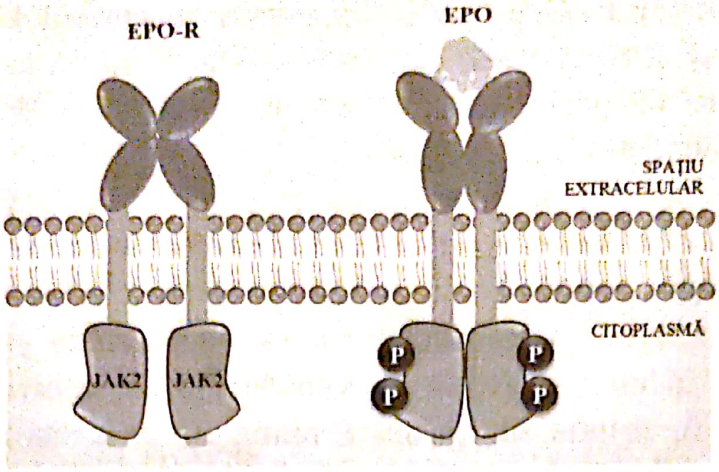


Figura 14.15. Structura schematică a receptorului de eritropoietină. Prin legarea EPO de receptorul său cu structură dimerică (EpoR) cei doi monomeri se apropie foarte mult şi determină fosforilarea JAK2, care va iniția transducția semnalului celular

Domeniul citoplasmatic cuprinde numeroase resturi de tirozină fosforilabile, lipsite de activitate enzimatică proprie, dar asociate cu o kinază solubilă, denumită *Janus kinase-2* (JAK-2). În urma legării EPO, receptorul suferă o schimbare conformațională, care prin apropierea domeniilor intracelulare fac posibilă fosforilarea, prin intermediul legării kinazei JAK2, și inițierea cascadei de transducție a semnalului la nivel celular. Stimularea acestui receptor determină activarea unui număr mare de căi de semnalizare, care influențează supraviețuirea, proliferarea şi/sau diferențierea celulelor țintă (figura 14.16).

EPO-R este **exprimat pe suprafața celulelor eritroide progenitoare din măduva osoasă**, aflate în stadiile cunoscute sub denumirea prescurtată de BFU-E (*burst-forming unit erythroid*) şi CFU-E (*colony-forming unit erythroid*).

EPO-R este, de asemenea, exprimat în numeroase linii celulare non-eritroide care includ neuroni, microglie, astrocite, şi celule endoteliale cerebrovasculare, precum şi pe tecile de mielină ale nervilor radiculari din nervii periferici umani, sugerând un rol al EPO în dezvoltarea şi în protecția sistemului nervos central şi periferic. EPO-R este exprimat în celulele din cordonul ombilical, deci acționează şi asupra celulelor endoteliale.

În timpul dezvoltarii unui organism, producerea de EPO şi expresia receptorului său sunt modificate. O expresie crescută a EPO-R se înregistrează în țesuturile neuronale embrionare încă din stadiul timpuriu, la niveluri similare cu cele observate în splina şi în măduva osoasă de adult. În cursul sarcinii, producția de EPO este crescută, dar mai târziu ea este suprimată, urmând a fi reglată de alimentarea în oxigen a țesutului.

Scanned with OKEN Scanner

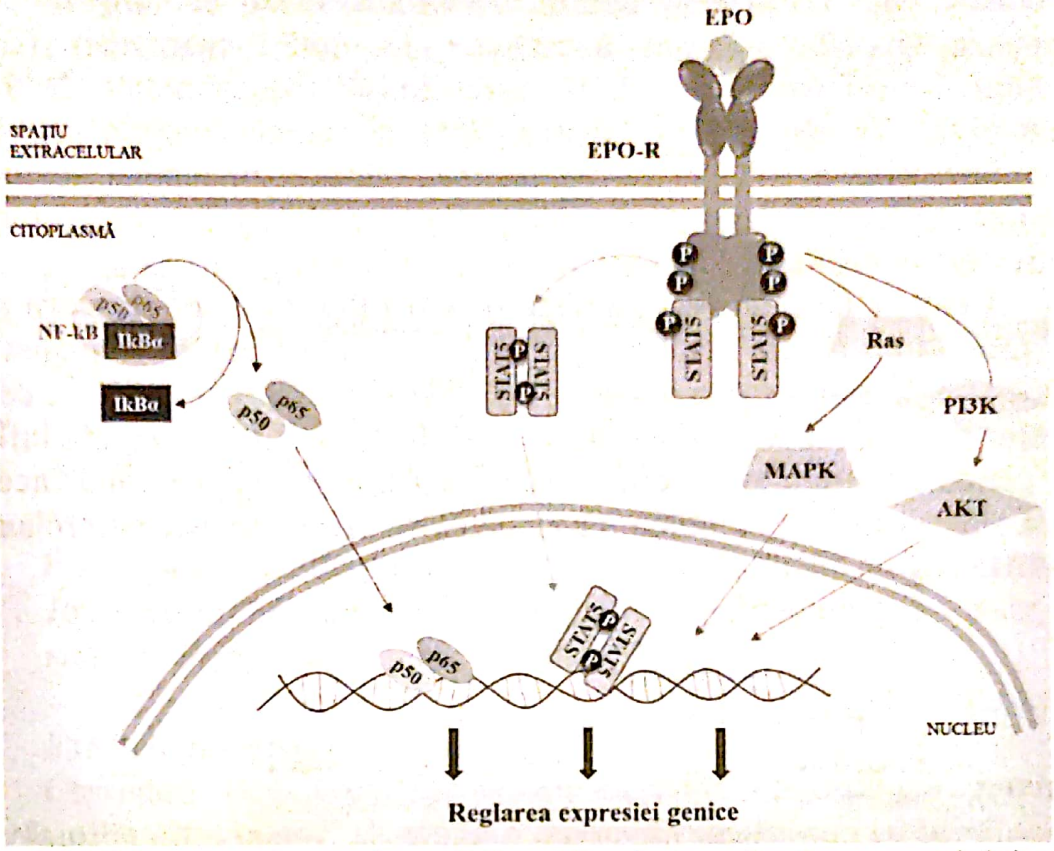


Figura 14.16. Reprezentarea schematică a căilor de transducție a semnalului celular indus de eritropoietină (EPO) prin intermediul receptorului specific (EPO-R). Legarea EPO de EPO-R determină fosforilarea tirozin kinazei 2 Janus (JAK2). JAK2 activată mediază fosforilarea moleculelor de tirozină situate în poțiunea intracelulară a EPO-R, conducând la atragerea și activarea activatorului de transcriere 5 (STAT5), a fosfatidil inozitol 3 kinazei (PI3K), a protein kinazei mitogene (MAPK), și a factorului de transcriere NF-kB

Au fost elucidate o serie de căi de semnalizare celulare modulate de EPO, care pot deschide noi perspective privind acțiunea sa de protecție a țesuturilor supuse stresului metabolic.

Mai mult, a fost demonstrată abilitatea eritropoietinei de a media fosforilarea proteinelor activatoare ale transcripției (*Signal Transducer and Activator of Transcription family of proteins*, STAT), precum și inducția fosforilării protein kinazei B (sau AKT) și a protein kinazei 1 activată de mitogeni (ERK2 sau MAPK1), și translocarea NFkB p65 în macrophage (figura 14.16.).

14.6.7. Efectele biochimice ale eritropoietinei

Substratul biochimic al acțiunii EPO este activarea genelor necesare dezvoltării seriei eritrocitare. Receptorul **EPO-R se dezvoltă pe celulele progenitoare eritroide** în stadiul de celule formatoare de unități

Scanned with OKEN Scanner

eritrocitare (*Burst Forming Unit-Erythroid*, BFU-E), şi ating un număr maxim în stadiul coloniilor formatoare de unităţi eritrocitare (*Colony Forming Unit-Erythroïd*, CFU-E, care derivă din primele) după care diminuează. Ca răspuns la legarea EPO de acest receptor are loc o homodimerizare a EPO-R ce va genera, după o prealabilă fosforilare, activarea căilor celulare enzimatice care vor determina proliferarea şi supravieţuirea celulară, deci formarea eritrocitelor (figura 14.16).

Celulele BFU au pe suprafaţa lor atât EPO-R cât şi receptorii pentru SCF (*Stem Cell Factor*) citokină reglatoare esenţială pentru formarea liniei monocitare. În stadiile mai avansate de CFU-E şi de proeritroblaşti, celulele nu reţin decât EPO-R şi devin deci dependente de EPO. Această influenţă este pierdută în stadiul de eritroblast bazofil, adică atunci când începe în celulă sinteza de hemoglobină. Producerea de eritrocite este controlată prin apoptoză (figura 14.17.).

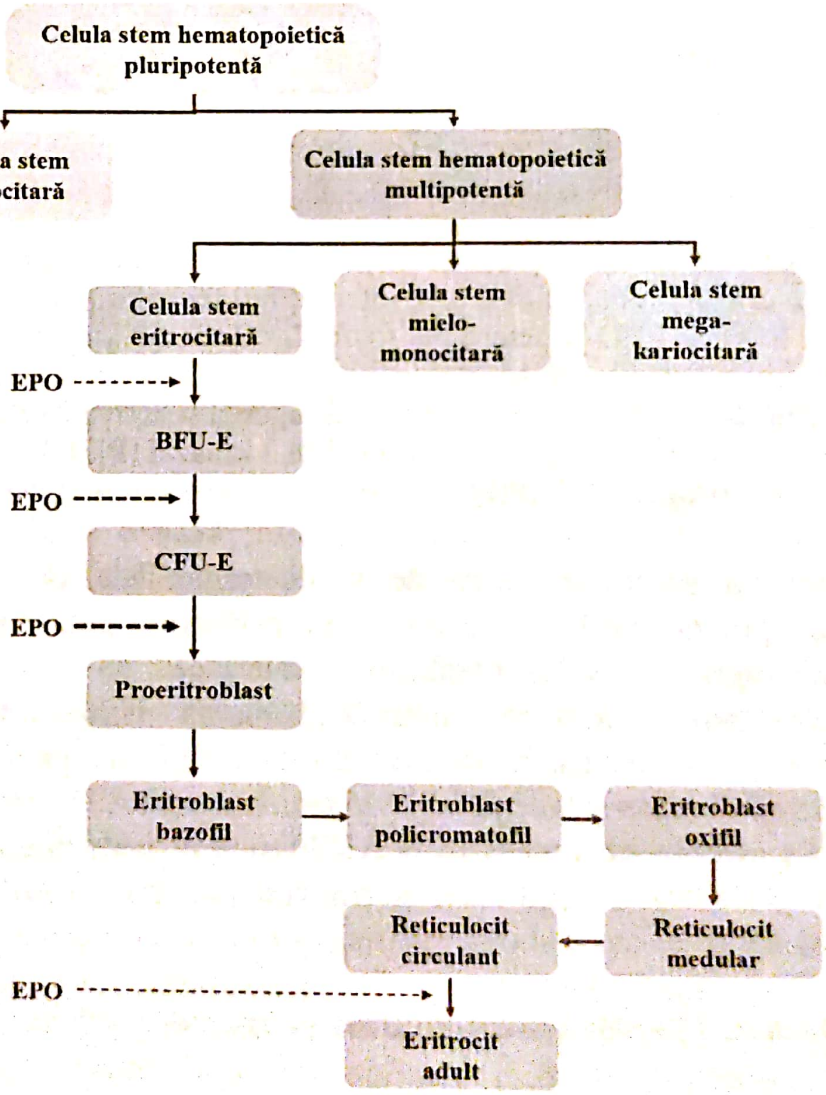


Figura 14.17. Rolul eritropoietinei (EPO) de factor de creştere endogen în eritropoieză. BFU-E(*Burst Forming Unit-Erythroïd*), CFU (*Colony Forming Unit-Erythroïd*)

Scanned with OKEN Scanner

Principalele **funcţii ale EPO** sunt următoarele:

- Favorizează diferenţierea, transformarea celulelor progenitoare eritroide BFU-E în celule CFU-E;
- Stimulează diferenţierea CFU-E în proeritroblaste;
- Asigură supravieţuirea celulelor CFU-E;
- Stimulează proliferarea proeritroblastelor şi a eritroblastelor în celule bazofile;
- Favorizează diferenţierea eritroblastelor, reducând astfel durata de tranzit în cavitatea medulară;
- Facilitează încorporarea fierului în eritroblaste;
- Accelerează eliberarea reticulocitelor în circulaţia sangvină;
- Măreşte producerea de globină în globulele roşii;
- Facilitează anumite reacţii enzimatice ce intervin în sinteza hemului;
- Joacă un rol în producerea de proteine membranare eritrocitare, cum sunt spectrina şi proteinele de bandă 3 şi 4,1.

Efectele pleiotrope ale eritropoietinei

Cercetările de biologie moleculară au stabilit că **EPO face parte din superfamilia citokinelor**, ea având o omologie structurală cu mediatorii de creştere celulară şi inflamaţie. Acţiunea EPO nu este limitată la hematopoieză, efectele sale pleiotrope fac obiectul unor intense cercetări biomedicale fundamentale şi clinice, în ultimii ani. Termenul de „pleiotropie" desemnează manifestări fenotipice (deci şi acţiuni) multiple ale aceleiaşi gene.

Diverse studii au raportat faptul că, în cadrul sistemului hematopoietic, EPO poate exercita efecte modulatoare privind numărul macrofagelor şi a funcţiilor acestora. Astfel, diverşi autori au examinat *in vivo* efectele EPO asupra macrofagelor splenice şi a celor peritoneale inflamatorii, precum şi efectele *in vitro* asupra macrofagelor din maduva osoasă. Aceste studii oferă şansa de a iniţia noi perspective de cercetare prin investigarea rolului eritropoietinei în biologia macrofagelor – celule efectoare cheie ale sistemului imunitar care influenţeaza răspunsurile inflamatorii, apărarea antimicrobiană, vindecarea rănilor, angiogeneza, biologia tumorilor, precum şi eritopoieza fiziologică din cadrul insulelor eritroblastice din maduva osoasă. Cercetările recente care au abordat acest aspect au demonstrat că efectele eritropoietinei asupra macrofagelor sunt asociate cu exprimarea ARNm pentru EPO-R, în macrofagele derivate din maduva osoasă.

EPO are înainte de toate o acţiune anti-apoptotică şi de protecţie tisulară în sistemul nervos şi cardiovascular. Studii recente au dezvăluit mai

Scanned with OKEN Scanner

multe organe şi ţesuturi secretoare de EPO, care includ mioblastele, celulele beta-pancreatice producătoare de insulină şi ţesutul cardiac(figura 14.18.).

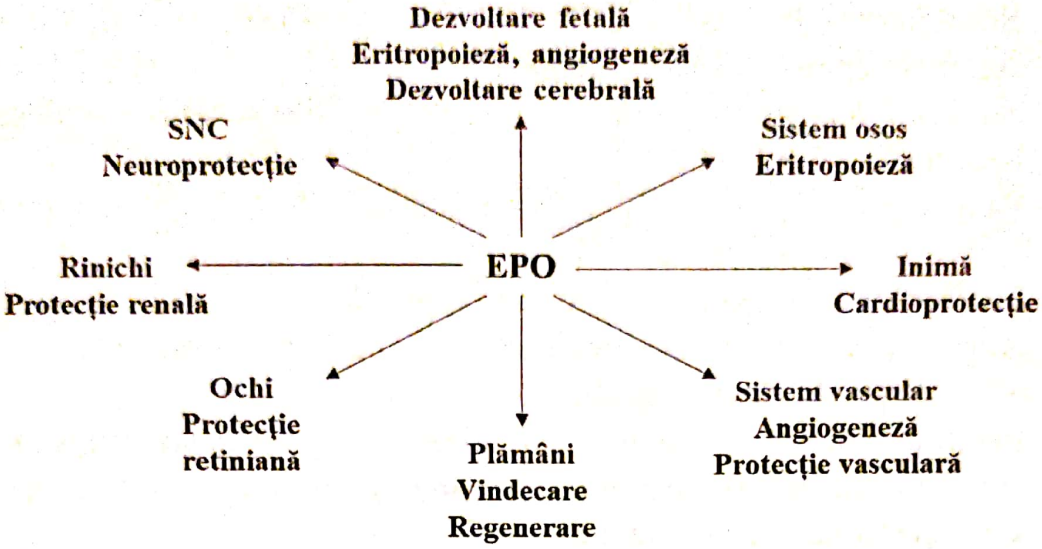


Figura 14.18. Efectele biologice pleiotrope ale eritropoietinei asupra metabolismului celular, supravieţuirii şi proliferării celulare.

Numeroase lucrări recente au relevat şi alte funcţii ale eritropoietinei în diferite organe şi ţesuturi, cum ar fi creierul, inima, şi sistemulvascular. Descoperirea EPO şi mai ales a receptorului său în sistemul nervos şi la nivel vascular, a determinat o creştere a interesului pentru noi potenţiale aplicaţii clinice ale EPO, cum ar fi în boala Alzheimer, insuficienţa cardiacă şi transplantul cardiac. În cazurile de insuficienţă renală acută, EPO poate avea un rol important în protecţia nefronilor. Hepatocitele, celule de tip hepatom şi celulele Kupffer din ficat pot produce EPO, şi la rândul său EPO poate oferi un mediu protector pentru aceste celule. În ceea ce priveşte producţia de EPO la nivelul uterului, se presupune faptul că apariţia anemiei neonatale, ce poate avea loc în primele săptămâni după naştere, poate rezulta parţial din pierderea producerii şi secreţiei EPO de catre placentă. În plus, s-a sugerat că EPO poate oferi un suport în cursul dezvoltării cognitive la om, cu observaţiile recente prin care acele concentraţii de EPO crescute în timpul creşterii şi dezvoltării sugarilor au fost corelate cu creşterea scorurilor Indicelui de Dezvoltare Mentală.

14.6.8. Manifestări patologice asociate cu perturbări în biosinteza eritropoietinei

Sub aspect clinic, **biosinteza insuficientă de EPO** poate cauza **anemie**, în timp ce **osupraproducţie de EPO** determină **eritrocitoză** (formarea unui exces de eritrocite).

Scanned with OKEN Scanner

Biosinteza insuficientă de EPO

Pacienţii cu insuficienţă renală dezvoltă în timp anemie severă, datorată în parte supresiei eritropoiezei precum şi reducerii moderate a duratei de viaţă a eritrocitelor (datorită tratamentului prin hemodializă). Are loc o producere excesivă a compuşilor de catabolism toxici (hiperuremie), ce nu pot fi eliminaţi din organism pe cale renală. Cel mai important contributor la anemia uremiei este producţia insuficientă de EPO. Gradul de anemie se corelează strâns cu gradul de insuficienţă renală, ce poate avea o etiologie multiplă. Sinteza insuficientă de EPO se poate datora atât lezării directe a celulelor renale peritubulare, producătoare de EPO, cât supresiei genei EPO de citokinele inflamatorii. Pacienţii cu maladii inflamatorii (artrită reumatoidă, cancer, infecţie HIV) au o insuficienţă marcantă a sintezei de EPO.

Expunerea organismului la anumite metale (de exemplu, intoxicaţia cronică cu cadmiu sau tratamentul pacienţilor cu cancer cu cisplatină), ce poate afecta tubul proximal renal, şi determină o supresie a sintezei de EPO.

Hiperproducţia de EPO

Evaluarea EPO plasmatice este utilă pentru clinicieni, pentru a se face distincţia între eritrocitoza primară şi cea secundară. O supraproducţie de eritrocite poartă numele de *policitemia vera* şi reprezintă o formă rară de afectare malignă.

Policitemia vera primară apare atunci când există o mutaţie genetică la nivelul proteinelor implicate în căile de semnalizare ale EPO.

Policitemia vera secundară (dobândită) apare la persoanele care au un nivel scăzut de oxigen în sânge (stres hipoxic) pentru perioade lungi de timp. Această lipsă extinsă de oxigen face ca organismul să producă EPO în cantităţi suplimentare, şi să se sintetizeze eritrocite în exces, ceea ce determină încetinirea fluxului sangvin şi hipercoagulabilitate.

14.6.9. Utilizarea eritropoietinei în terapie

EPO este aprobată ca medicament de catre *Food and Drug Administration* (FDA), încă din anul 1989, pentru tratamentul anemiei; au fost identificate însă recent potenţiale efecte benefice pentru diverse maladii cum ar fi tulburări cardiace, nervoase şi vasculare.

Comercializarea diferitelor mărci de EPO, la nivel mondial, a cunoscut o creştere semnificativă, în paralel cu iniţierea unui număr important de studii clinice în care sunt examinate efectele EPOla pacienţii cu o varietate de afecţiuni, care includ anemie, cancer, ischemie cardiacă sau traumatisme ale coloanei vertebrale. Deşi administrarea de EPO în unele modele experimentale de leziune cardiacă nu demonstrează în mod constant

Scanned with OKEN Scanner

un beneficiu semnificativ, studiile iniţiale la pacienţii cu anemie sau hemodializă cronică au sugerat şi un beneficiu direct asupra funcţiei cardiace. S-a demonstrat că administrarea EPO poate îmbunătăţi toleranţa la efort în insuficienţa cardiacă sau renală, şi că acest lucru poate fi legat de îmbunătăţirea funcţiei pulmonare.

Efectele adverse semnalate în timpul tratamentului cu EPO, cum ar fi spre exemplu incidenţa crescută a efectelor trombovasculare, sunt destul de frecvente. În plus, utilizarea de EPO la pacienţii cu hipertensiune arterială trebuie făcută cu prudenţă, deoarece atât administrarea acută cât şi cea pe termen lung poate ridica semnificativ tensiunea arterială.

Progresia potenţială a cancerului a fost un alt motiv important de îngrijorare în cazul administrării EPO. Nu numai prin faptul că s-a demonstrat prezenţa EPO şi a receptorului său în probe de celule tumorale, dar s-a dovedit că în anumite condiţii EPO blochează apoptoza celulelor tumorale prin Akt,şi determină astfel evoluţia tumorii, o intensificare a procesului de metastază, şi anularea efectelelor radioterapiei prin stimularea angiogenezei tumorale.

Pătrunderea EPO în sistemul nervos central, continuă să atragă un interes terapeutic semnificativ,precum şi utilizarea pentru EPO de noi căi de administrare, cum ar fi cea intranazală. Alte direcţii de studiu sunt orientate spre dezvoltarea de molecule derivate din EPO cu activitate eritropoetică redusă, fără potenţialele complicaţii vasculare asociate. Dezvoltarea efectelorsecundare potenţial negative în timpul tratamentului cu EPO, cum ar fi - pentru ischemia cerebrală - o creştere a ratei metabolice şi a vâscozitatăţii sângelui, ar putea limita serios sau chiar opri utilizarea EPO în cazul bolilor neurovasculare.

Consecinţele biologice ale acţiunii EPO în celulele şi organele non-eritrocitare reprezintă o arie importantă de cercetare ce va contribui la optimizarea utilizării clinice a eritropoietinei recombinate (rhEPO) şi noilor derivaţi de EPO fără activitate eritropoietică.

14.6.10. Utilizarea eritropoietinei în dopajul sportiv

EPO este un factor esenţial de creştere pentru formarea precursorilor de celule eritrocitare din maduva osoasă, în care este stimulată biosinteza hemoglobinei. În acest mod este crescută capacitatea sângelui de a transporta oxigen. Efectele exerciţiului fizic asupra nivelurilor de EPO circulantă au fost studiate mai ales la sportivi din domeniul ciclismului şi atletismului. Rezultatele cercetărilor indică faptul că nivelul de EPO nu se modifică semnificativ în urma efectuării unor exerciţii fizice intense şi de scurtă durată, dar s-au remarcat creşteri uşoare, uneori chiar la câteva ore,

Scanned with OKEN Scanner

după un antrenament de atletism pe o distanţă lungă. În ciuda unei aparente lipse de răspuns în cazul exerciţiilor fizice scurte şi intense, numărul de reticulocite ar putea creşte în cursul a 24 - 28 ore după exerciţiu. Este probabil ca hormonii de stres precum catecolaminele sau cortizolul să stimuleaze eliberarea de celule roşii tinere din măduva osoasă. Un antrenament susţinut, constant, este asociat cu un număr crescut de reticulocite, dar nivelul de hemoglobină şi hematocritul pot fi totuşi sub valorile normale. Aşa-zisa anemie a sportivilor, este de fapt o pseudoanemie, în care este mărită volemia.

Deoarece atleţii de anduranţă sunt în mod particular sensibili la capacitatea sângelui de a transporta oxigenul, orice substanţă care măreşte această capacitate conduce la un avantaj fizic semnificativ. Astfel au fost dezvoltate metode de creştere a masei eritrocitare prin dopaj, ceea ce implică o autotransfuzie cu sânge anterior donat, realizată după o perioadă de refacere a hematocritului, sau o transfuzie de la un donor compatibil. Aceste transfuzii măresc în mod artificial hematocritul şi deci capacitatea sângelui de a transporta oxigen.

Ca alternativă a dopajului, EPO poate creşte hematocritul şi atunci când este administratăîn forma sa recombinată (rhEPO), de aceea este percepută ca fiind atât de eficientă încât mulţi ciclişti şi atleţi o consideră absolut necesară pentru atingerea celor mai înalte performanţe sportive. Spre deosebire de efectele unui antrenament de anduranţă, care determină o creştere globală a volumului plasmatic, administrarea de rhEPO produce o creştere selectivă a masei celulelor roşii. Daca hematocritul depăşeşte 0,50, vâscozitatea sângelui şi postsarcina cardiacă se măresc semnificativ. Riscul major al eritropoiezei cu un hematocrit mai mare de 0,55 include insuficienţă cardiacă, infarct de miocard, convulsii, tromboembolii periferice şi embolism pulmonar.

14.7. Eicosanoidele

14.7.1. Generalităţi. Clasificare

În 1982, Premiul Nobel pentru fiziologie şi medicină a fost acordat lui Sune Bergström (născut în 1916) şi Bengt Ingemar Samuelsson (născut în 1934), ambii din Suedia (*Karolinska Institute*), alături deJohn Robert Vane (născut în 1927) din Anglia pentru descoperirile legate de eicosanoide.Denumirea de prostaglandine a fost însă atribuită de U.S. van Euler în 1935; primele observaţii au fost făcute în 1930 de către Kurzrok şi Lieb, care au constatat că există în compoziţia spermei substanţe care induc contracţia uterină puternică; până în prezent se consideră că sperma este cea mai bogată sursă de prostaglandine.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii eicosanoidici sau eicosanoidele sunt derivați de acizi grași cu potență hormonală extrem de mare, ce acționează pe diferite țesuturi ale vertebratelor, modulând unele procese/funcții cum ar fi:

- Funcția reproducătoare;
- Inflamația, durerea sau febra;
- Presiunea arterială și agregarea plachetară;
- Secreția gastrică acidă, etc.

Eicosanoidele derivă de la **acizi grași esențiali, cu 20 atomi de carbon, cu 3, 4 sau 5 legături duble** (acid eicosapolienoic) (figura 14.19.); termenul de prostaglandine este utilizat pentru a descrie o familie de compuși înrudiți, care derivă de la acidul prostanoic (C20).

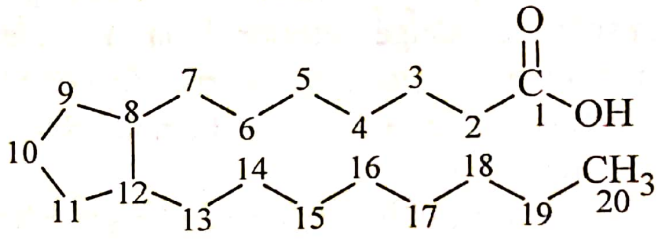


Figura 14.19. Acidul prostanoic

Eicosanoidele sunt clasificate în două grupe, care sunt la rândul lor, subîmpărțite astfel:

- Prostanoide
  - Prostaglandine (PG)
  - Prostacicline (PGI)
  - Tromboxani (TX)
- Leucotriene și lipoxiline

14.7.2. Prostaglandinele

Din punct de vedere chimic, prostaglandinele sunt hidroxi-derivați ai acizilor grași ciclici cu 20 atomi de carbon; atomii 8 și 12 sunt implicați în închiderea unui rest de ciclopentan; clasificarea prostaglandinelor este determinată de diferențele privind distribuția dublelor legături, a grupărilor hidroxil și respectiv cetonă din molecule. Toate prostaglandinele au grupare –OH în poziția 15 și legătură dublă în poziția 13 (trans). Sunt cunoscute 4 clase de PG:

- PGE – PGE-1, PGE-2 și PGE-3
- PGF – PGF-1α, PGF-2α și PGF-3α
- PGA – PGA-1, PGA-2, 19-OH PGA-1, 19-OH PGA-2

Scanned with OKEN Scanner

- PGB – PGB-1, PGB-2, 19-OH PGB-1, 19-OH PGB-2 (figura 14.20.).

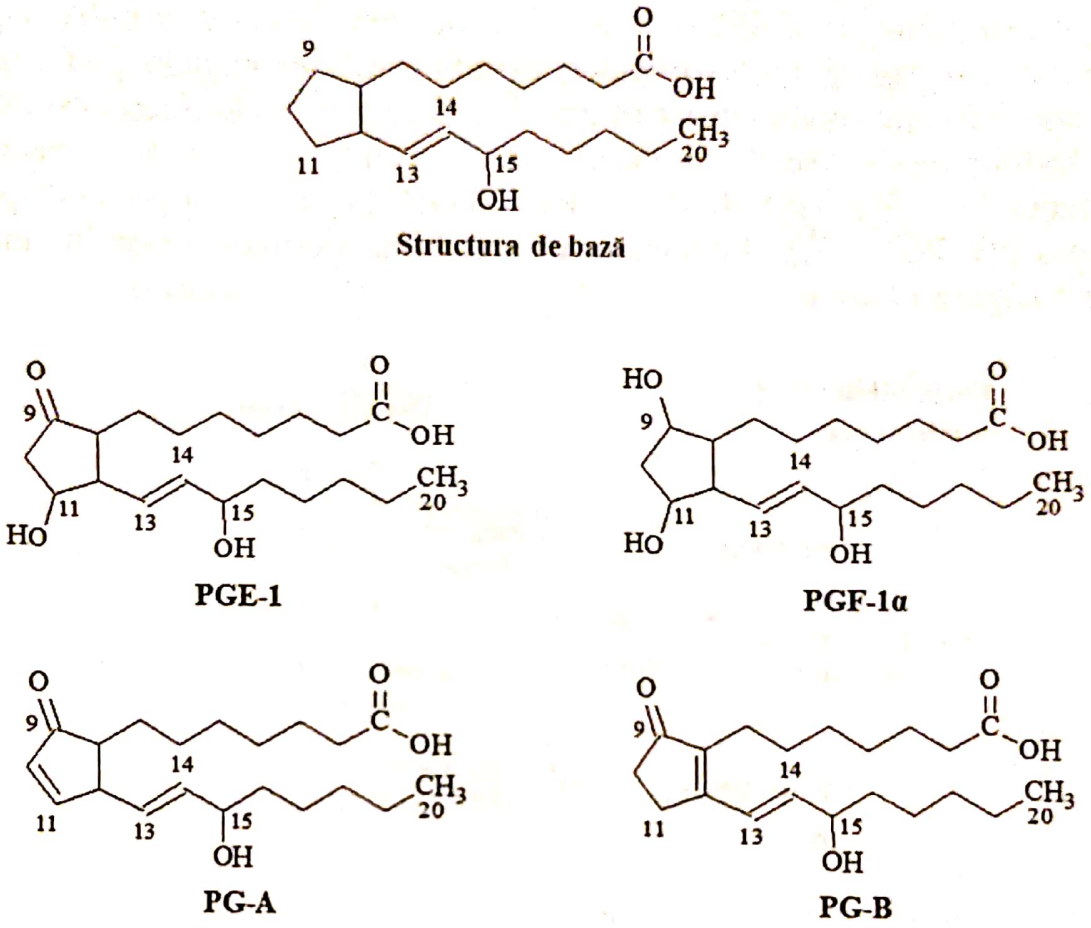


Figura 14.20. Diferitele clase de PG cu diferențele structurale dintre acestea

Cele mai cunoscute clase de prostaglandine sunt PGE (molecule solubile în eter, cu grupare cetonică la C9) și PGF (molecule solubile în tampon fosfat, cu grupare hidroxil la C9). În fiecare din aceste clase există 3 molecule diferite, cu 3,4 sau 5 duble legături. Rezultă astfel 6 PG primare PGE-1, PGE-2, PGE-3, PGF-1α, PGF-2α și PGF-3α; numerele 1, 2 și 3 indică numărul de duble legături exterioare ciclului. Acestea se numesc prostaglandine primare deoarece reprezintă precursori pentru restul de eicosanoide. În afară de acestea, mai există și numeroase alte prostaglandine secundare.

Biosinteza

Spre deosebire de alte molecule cu funcție hormonală, eicosanoidele **nu sunt** sintetizate în avans pentru a fi **depozitate**, ci sunt produse exact la momentul la care sunt necesare, **în cantități semnal**.

Scanned with OKEN Scanner

Enzimele implicate în procesul de biosinteză al prostaglandinelor şi tromboxanilor sunt larg răspândite în ţesuturile de mamifere astfel că **practic toate celulele le pot biosintetiza**.

Sub acţiunea a diferiţi stimuli, acidul arahidonic este eliberat prin hidroliză enzimatică din fosfolipidele membranare sub acţiunea fosfolipazei A_2, apoi serveşte drept substat pentru diferite eicosanoide. Etapa catalizată de fosfolipaza A_2 (acil-hidrolaza) este limitantă de viteză şi necesită prezenta Ca^{2+}. Prostaglandin-H - sintaza (PGHS) catalizează prima etapă în sinteza PG, PGI şi TX. Lipooxigenaza catalizează primele etape în sinteza de LT (figura 14.21.).

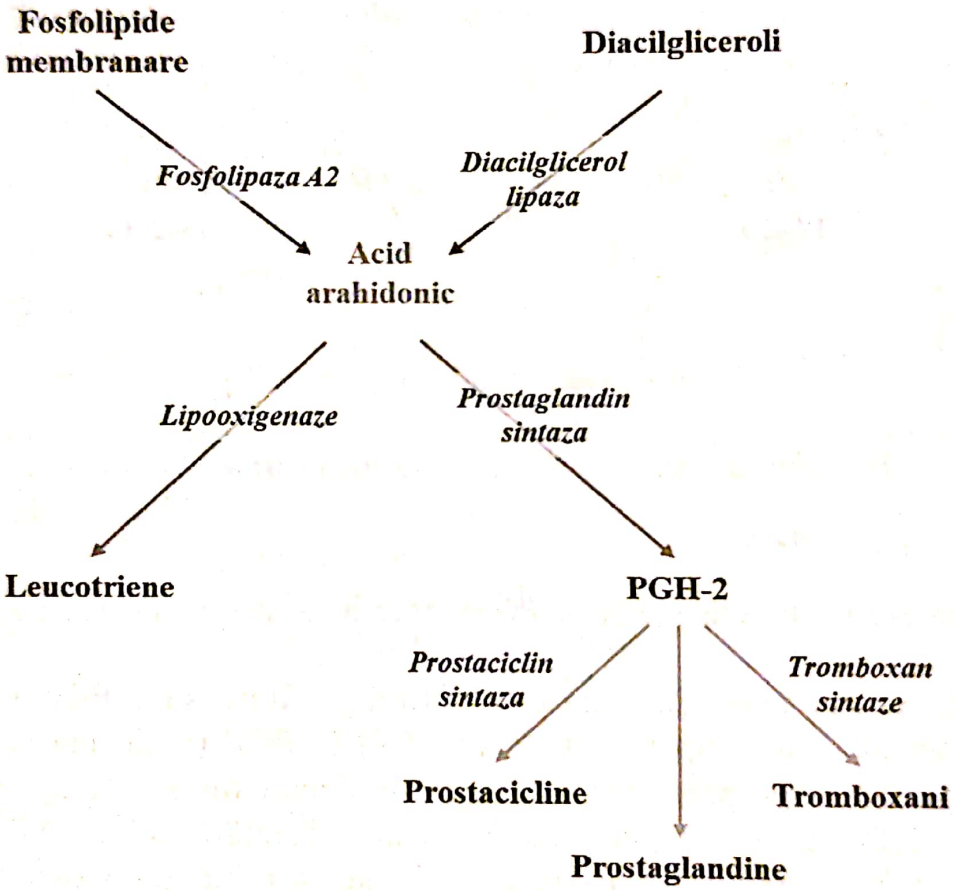


Figura 14.21. Reprezentarea schematică a biosintezei eicosanoidelor

Prostaglandin-H - sintaza (PGHS) este de fapt un complex enzimatic cu două componente:

- Ciclooxigenaza
- Peroxidaza.

Acidul arahidonic este convertit în PG sub acţiunea ciclooxigenazei şi a PGHS; acest sistem enzimatic conţine oxigenaze, reductaze şi izomeraze, consumă 2 molecule de oxigen, necesită glutation redus, tetrahidrofolat (FH_4) şi are hemul drept cofactor. Se formează iniţial un

Scanned with OKEN Scanner

endoperoxid instabil (PGG-2), care este apoi convertit la un endoperoxid ciclic - PGH-2, sub acţiunea peroxidazei; PGH-2este precursor al prostaglandinelor, prostaciclinelor şi tromboxanilor (figura 14.22.).

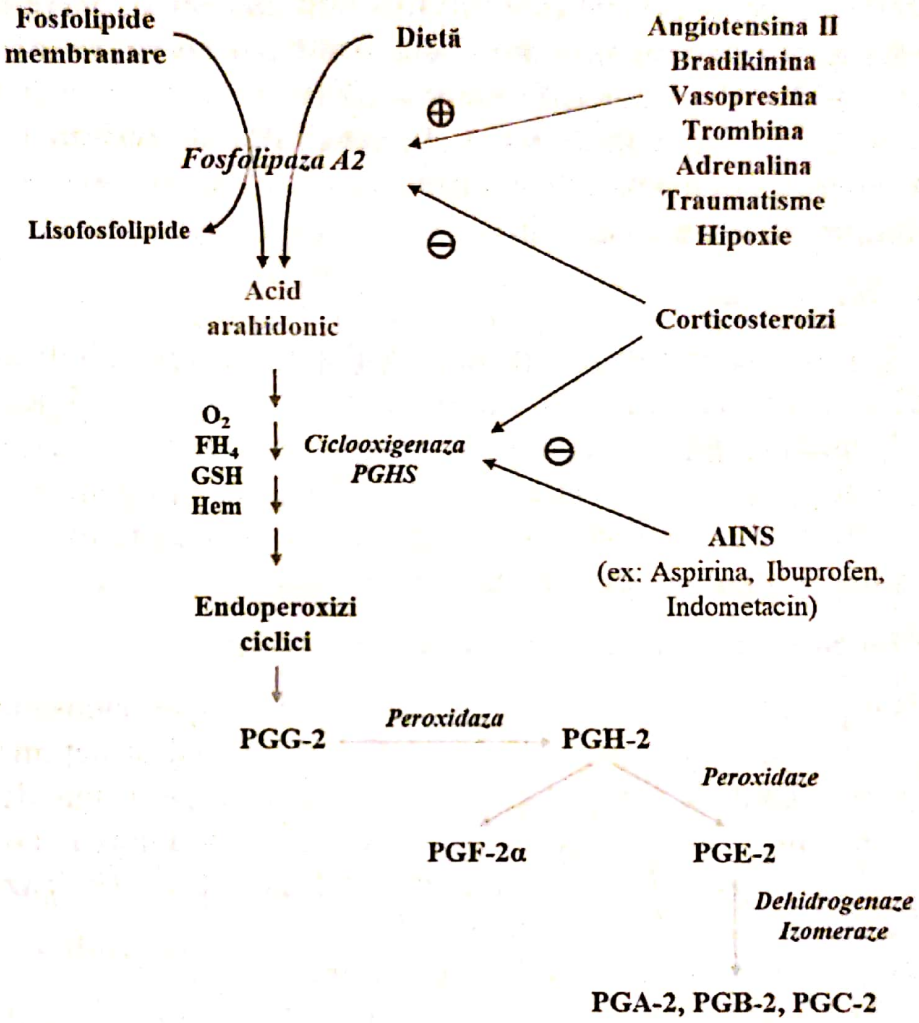


Figura 14.22. Detalii privind biosinteza prostaglandinelor şi factorii reglatori ai procesului (FH_4 –tetrahidrofolat, GSH-glutation redus, PGHS - prostaglandin-H – sintaza)

Familia ciclooxigenazelor include **3 izoforme – COX-1, COX-2, COX-3**:

- **COX1** – exprimată constitutiv în numeroase celule, este implicată în răspunsul vascular şi **poate genera PG în condiţii noninflamatorii;**
- **COX2** – inductibilă ca răspuns la inflamaţie, sub acţiunea unor factori (citokine, factori de creştere, etc), inhibată de **inhibitorii selectivi de COX-2 (coxibe);**
- **COX-3** este cea mai recent descoperită enzimă din clasa COX; (2002) şi este **inhibată de paracetamol; COX-3** enzimă codificată de gena caracterisitică pentru COX-1, care nu este funcţională la om

Scanned with OKEN Scanner

fiind identificată la câine. În procesul de transcripţie, COX-3 reţine un intron care nu este menţinut în structura COX-1.

Acţiunea enzimelor COX1-COX2 nu poate explica total răspunsul imun la febră şi inflamaţie; utilizarea inhibitorilor moderni de **COX-2** a demonstrat că această enzimă **este implicată în diferite procese fiziologice, cum ar fi menţinerea balanţei hidroelectrolitice la nivel renal.** Grupul de cercetare condus de Daniel Simmons (2002) a sugerat existenţa unei variante a COX1, denumită **COX-3, sensibilă la acţiunea paracetamolului**. Se pare că enzima este exprimată la nivel cerebral, ceea ce justifică efectul antipiretic al paracetamolului.

Catabolismul

PG sunt îndepărtate rapid din circulaţie, fiind metabolizate la nivel de plămâni, creier, rinichi şi în alte ţesuturi, cu un timp de înjumătăţire de maxim 5 minute. Căile majore de metabolism sunt: oxidarea grupării alcoolice din C15 sub acţiunea 15-OH-PG-dehidrogenzei, reducerea legăturii duble din poziţia 13 rezultând un dihidroderivat cu acţiune biologică foarte slabă şi oxidarea catenei laterale.

Mecanismul de acţiune şi efectele biologice

Din punct de vedere al mecanismului de acţiune, eicosanoidele sunt hormoni paracrini, fiind eliberate în spaţiul interstiţial şi acţionând asupra celulelor din imediata vecinătate. Prostaglandinele se leagă de receptori membranari din celulele ţintă, şi determină modularea concentraţiei mesagerilor secunzi – GMPc (în cazul PGF-2α), Ca^{2+} (în cazul PGF şi TXA-2) şi respectiv AMPc (în cazul PGE).

Prostanoizii au efecte biologice multiple şi diverse:

- La nivel cardiovascular – PGE şi PGA sunt vasodilatatoare şi determină **efect hipotensiv** marcat;
- La nivel hematologic – PGE-1, PGE-2, PGF-1α, PGF-2αdetermină creşterea permeabilităţii capilare; administrarea intradermică a PG determină efecte locale similare histaminei. PGE_1 este un **inhibitor** potent **al agregării plachetare**, fiind utilizat pentru colectarea şi păstrarea plachetelor pentru transfuzii terapeutice;
- La nivelul secreţiilor gastro-intestinale – PGE-1 , PGE-2, PGA-1 **inhibă secreţia gastrică** acidă şi reduc secreţia de pepsină; din acest motiv, PG pot fi utilizate în terapie pentru tratarea ulcerului gastric. La nivelul secreţiei pancreatice, efectul este opus, stimulează conţinutul enzimatic, producţia de bicarbonat şi volumul secreţiei;

Scanned with OKEN Scanner

- La nivelul musculaturii netede:
  - musculatura netedă gastro-intestinală – PGE şi PGF **stimulează contracţia musculaturii longitudinale a tubului digestiv**, producând diaree, crampe, reflux biliar (efect purgativ);
  - musculatura tractului respirator – **PGF contractă** iar **PGE relaxează bronhiile;**PGE-1şi PGE-2sunt utilizate în tratarea astmului bronşic;
  - musculatura uterină – PGE-1 , PGE-2, PGF-2α **stimulează contracţia uterină** atât pe uterul gravid cât şi în afara sarcinii. PGE-2 este utilizat pentru inducerea travaliului în sarcina la termen sau pentru inducerea avortului terapeutic în al doilea trimestru de sarcină;
- La nivel metabolic şi endocrin:
  - PGE **reduc lipoliza** şi induc **efecte de tip insulin *like*** asupra metabolismului glucidic; **stimulează steroido-geneza** la nivel suprarenal;
  - Administrarea de $PGF_{2\alpha}$ reduce secreţia de progesteron şi **determină involuţia corpului galben (luteoliză).** Există o corelaţieputernică între fertilitatea masculină şi conţinutul în PG la nivel spermatic; o concentraţie redusă de PG în spermă este corelată cu infertilitatea la bărbaţi;
  - **Stimulează secreţia de renină;**
- La nivel renal PGE şi PGA **stimulează diureza**, determină creşterea fluxului plasmatic renal, **stimulează natriureza şi kaliureza**.

Prostaglandinele sunt implicate în medierea răspunsul inflamator şi a durerii; PGE şi PGD-2 se eliberează la situsul lezat (traumă mecanică, arsură, etc), produc vasodilataţie, creşterea permeabilităţii capilare şi eritem. Administrarea intradermică a PGD-2 (în concentraţii nanomolare) determină în afară de vasodilataţie şi permeabilizare capilară (neasociate cu pruritul), influxul polimorfonuclearelor la nivel local; administrarea inhalatorie a aceleiaşi molecule determină bronhoconstricţie, PGD-2 fiind deci un mediator important al procesului anafilactic. PGE secretat de macrofage poate modula/reduce funcţiile limfocitelor B şi T, şi reduce proliferarea limfocitelor.

Prostaglandinele au o utilitate terapeutică limitată din cauza timpului scurt de acţiune şi respectiv a specificităţii tisulare reduse (PGE-2 este utilizat drept inductor de travaliu, dar determină în egală măsură nu numai contracţia musculaturii uterine, dar şi a musculaturii netede intestinale cu crampe şi diaree). Se pot utiliza însă analogi structurali, modificările

Scanned with OKEN Scanner

structurale suferite permițând prelungirea duratei de acțiune și creșterea specificitățiitisulare.

Există câteva domenii terapeutice ce beneficiază de utilizarea terapiei cu compuși din clasa G:

- Dinoproston(PGE-2)sub formă gel – pentru inducerea travaliului;
- Misoprostol + mifepriston – avort în fazele inițiale ale sarcinii;
- Misoprostol (analog de PGE-1) utilizat ca gastroprotector – ulcer gastric și duodenal; lubiprostona este un derivat de PGE-1 care este utilizat în tratarea constipației idiopatice asociate cu sindromul de colon iritabil sau a celei induse de opioide;
- Alprostadil (PGE-1)-tratarea impotenței, administrat ca injecții intracavernoase;
- Epoprostenol (PGI-2) șiiloprost (analog de PGI-2) - tratarea hipertensiunii pulmonare primare, pentru a evita transplantul la unii pacienți;
- Latanoprost (analog de PGF-2α) - scade presiunea intraoculară după 3-4 ore, indicat în tratarea glaucomului, la bolnavi cu intoleranță sau răspuns insuficient la alte medicații ;
- Unoproston (analog sintetic al PGF-2α) - activ local în glaucom și hipertensiune oculară;
- Travoprost (analog de PGF-2α) - crește filtrarea umorii apoase, scade presiunea intraoculară, indicat în tratarea glaucomului cu unghi deschis, la bolnavi cu intoleranță sau răspuns insuficient la alte medicamente;
- Tafluprost (analog de PGF-2α) - controlul presiunii intraoculare, în terapia glaucomului cu unghi deschis ;
- Bimatoprost (analog de PGF-2α) - controlul presiunii intraoculare, în terapia glaucomului cu unghi deschis și pentru stimularea creșterii genelor în cazurile în care aceste sunt subdezvoltate.

Antiinflamamtoarele nesteroidiene acționează prin inhibiția PGHS, și deci prin inhibiția sintezei de prostaglandine.

Inhibitorii ciclooxigenazelor (I și II) din cascada acidului arahidonic sunt compuși cu structuri diverse non-steroidice(antiinflamatoare nesteroidiene, AINS), care se pot clasifica, în funcție de selectivitate, în două categorii:

-inhibitori COX neselectivi - medicamente ce inhibă atât COX-1 cât și COX-2: acidul acetilsalicilic, diclofenac, indometacin, ibuprofen, piroxicam, etc;

-inhibitori selectivi COX-2: celecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib, etc.

Scanned with OKEN Scanner

Raportul între eficacitate şi riscul/incidenţa efectelor adverse, este determinat de selectivitatea asupra izoformelor COX, având în vedere faptul că ciclooxigenza COX-1 catalizează sinteza de PGI-2(funcţie vasodilatatoare, protecţie gastrică), PGE-2 (efect bronhodilatator) şi TXA-2, în timp ce izoforma COX-2 este responsabilă exclusiv de sinteza PG implicate în răspunsul inflamator. Astfel, inhibiţia neselectivă a celor două izoforme COX induce risc de instalare a bronhospasmului, a leziunilor ulcerigene la nivelul muscoasei gastrice sau risc de degradare a funcţiei renale (figura 14.23.)

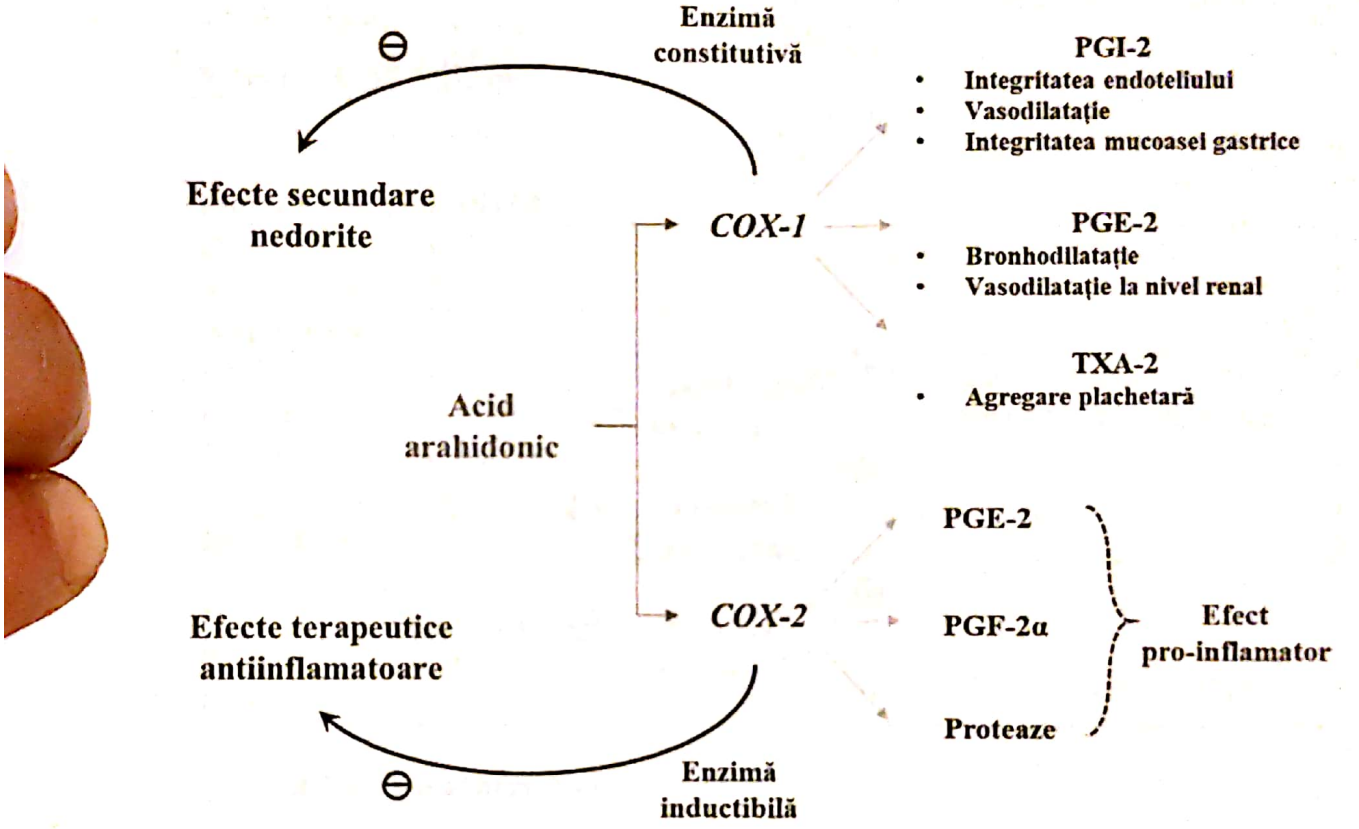


Figura 14.23. Raportul între eficacitate şi riscul de efecte adverse pentru inhibitorii selectivi/neselectivi ai COX. Inhibiţia selectivă a COX-2 induce efecte terapeutice fără efecte secundare grave determinate de mecanismul direct de acţiune. Inhibiţia neselectivă COX-1 şi COX-2 induce efecte secundare grave ca urmare a diminuării sintezei de PGI-2, PGE-2 şi TXA-2 cu efecte protectoare

14.7.3. Prostaciclinele şi tromboxanii

Tromboxanul A-2 a fost izolat pentru prima dată de către Bengt Ingemar Samuelsson (Suedia) din trombocite (de unde şi denumirea compusului); în anul următor, John Vane (*Royal College of Surgeons*,UK) a identificat un alt eicosanoid similar, prostaciclina I_2 care este sintetizată la nivelul ţesutului vascular.

Scanned with OKEN Scanner

Tromboxanii (TX) şi prostaciclinele (PGI) sunt compuşi înrudiţi din punct de vedere structural, care derivă din primele componente de tip prostaglandinic rezultate din acidul arahidonic (endoperoxidul ciclic PGH-2); în ambele categorii de compuşi, atomii de C 8 şi 12 sunt uniţi prin intermediul unui atom de oxigen, şi se formează astfel un ciclu cu 6 atomi.

Din punct de vedere funcţional, echilibrul între TX şi PGI contribuie la menţinerea homeostaziei; astfel, în timp ce TXA-2 este un vasoconstrictor foarte eficient şi proagregant plachetar, PGI-2 este un puternic vasodilatator şi un inhibitor al agregării plachetare (figura 14.24.).

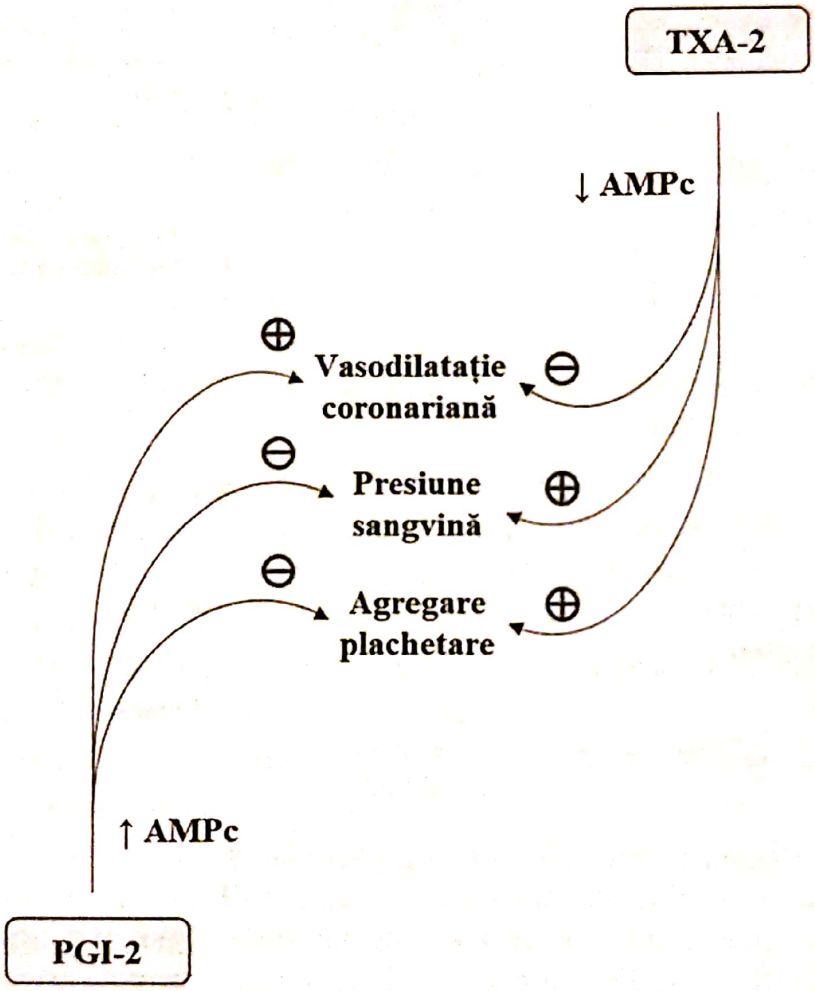


Figura 14.24. Antagonismul fiziologic al PGI-2 şi TXA-2

Acidul acetilsalicilic (aspirina) este un inhibitor al agregării plachetare; acesta are capacitatea de a acetila serina din centrul activ al ciclooxigenazei plachetare, împiedicând astfel sinteza TXA-2(proagregant plachetar).

În tabelul 14.9. este prezentată o analiză comparativă structurală şi funcţională a celor două clase de eicosanoide.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 14.9. Diferențele existente între PGI și TX

PGI	TX
Structură	
Conține un rest de ciplopentan	Conține un rest de oxan
Sinteză	
Din endoperoxidul ciclic PGH-2, reacția fiind catalizată de ***Prostaciclin sintază***	Din endoperoxidul ciclic PGH-2, reacția fiind catalizată de ***Tromboxan sintază***
Locul sintezei	
Endoteliu vascular (în principal), inimă, rinichi	Plachete sangvine (în principal), neutrofile, plămâni, creier, rinichi, splină
Mecanism de acțiune	
↑ AMPc la nivel celular	↓ AMPc la nivel celular ↑ Ca^{2+} (în celulele musculare)
Funcții principale	
Inhibă agregarea plachetară Vasodilatație	Susține agregarea plachetară Vasoconstricție
Alte roluri	
Inhibă secreția gastrică Produce vasodilatație renală Crește sinteza de renină Relaxează mușchii netezi	Contractarea musculaturii netede Crește eliberarea de serotonină, Ca^{2+} și ADP
Inhibitori	
Hiperlipemia Deficitul de vitamina E Radiațiile ionizante Îmbătrânirea	Dipiridamol Imidazoli (inhibitori ai *Tromboxan sintazei*)

14.7.4. Leucotrienele

Leucotrienele (LT) au fost descoperite pentru prima dată în leucocite, și sunt compuși derivați de la acidul arahidonic ce conțin în moleculă resturi de cisteină și 3 duble legături conjugate (de unde și denumirea clasei).

Leucotriena B-4 (LTB-4) are două grupări hidroxil (la C5 și C12) și sistemul conjugat în C6-C8-C10, cu o legătură dublă suplimentară între C14 și C15. Leucotriena C_4 conține un rest de glutation legat covalent la molecula de acid arahidonic (figura 14.25.).

Scanned with OKEN Scanner

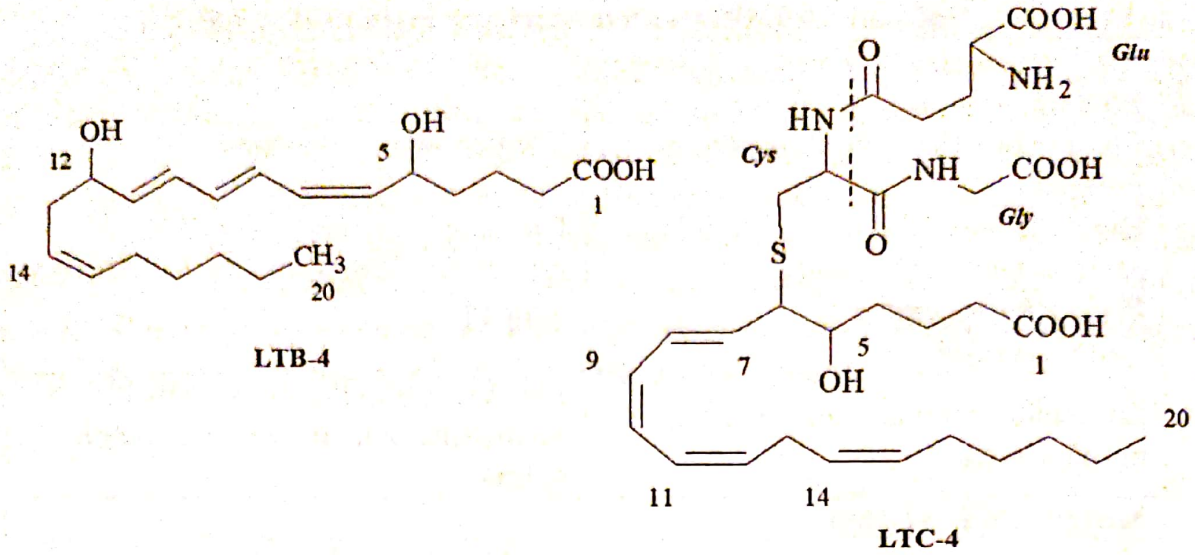


Figura 14.25. Structurile leucotrienelor B-4 și C-4

Leucotrienele se sintetizează în leucocite, macrofage și mastocite, etc, pornind tot de la acidul arahidonic, pe calea lipooxigenazei, ca răspuns la stimulii noninflamatori și imunologici; astfel, la nivelul moleculei de acid arahidonic se introduce o grupare hidroxiperoxil, și se generează astfel compuși de tip**hidroperoxi eicosa-tetraenoic *(HPETE).***

Există 3 categorii de HPETE:

- 5-HPETE - produșii majori ai acțiunii 5-lipooxigenazei, eliberați la nivel de polimorfonucleare, bazofile, mastocite și macrofage (figura 14.26.);
- 12-HPETE - produșii acțiunii 12-lipooxigenazei care se sintetizează în trombocite, celulele pancreatice endocrine și celulele glomerulare renale;
- 15-HPETE - se sintetizează în reticulocite, eozinofile și celulele T (figura 14.26.).

Leucotrienele sunt mediatori ai inflamației și anafilaxiei, producând o serie de efecte, cum ar fi:

- LTC-4, LTD-4 sau LTE-4au **efect vasodilatator** și determină creșterea permeabilității vasculare, determinând edemul;
- au efect **bronhoconstrictor**, supraproducția de LT determină declanșarea crizelor astmatiforme, astfel că blocanții sintezei LT (zileuton - inhibitor de lipooxigenază) și respectiv antagoniștii receptorilor LT (montelukast, pranlukast, zafirlukast, etc) sunt utilizați în terapia astmului bronșic (figura 14.27.);
- constituie agenți chemoatractanți, stimulează chemotaxia (când sunt produse de neutrofile).

Scanned with OKEN Scanner

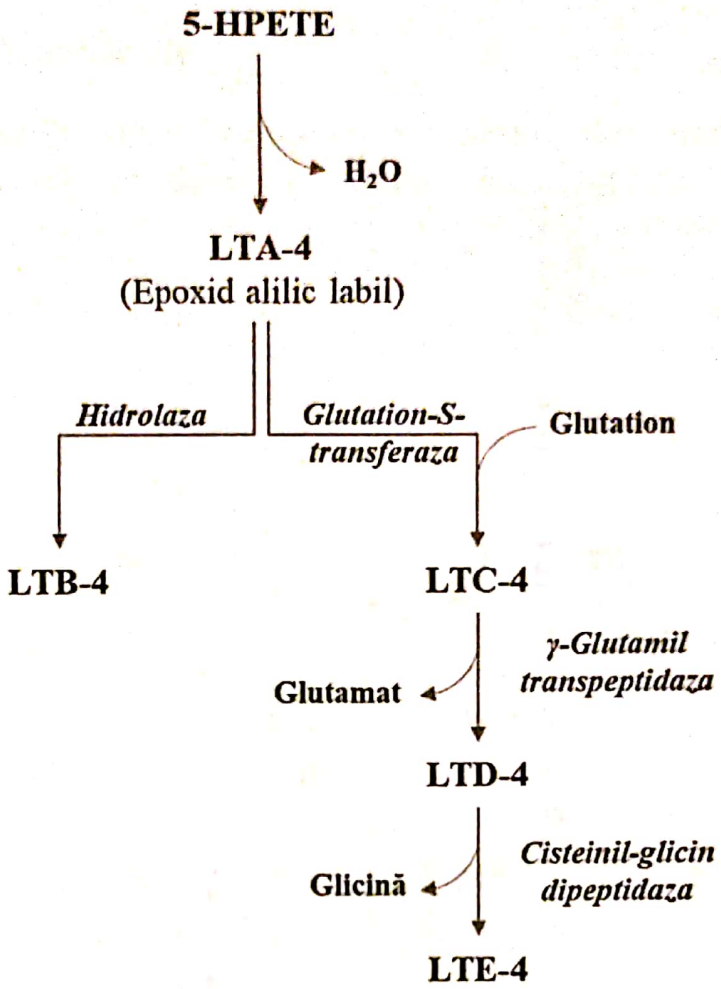


Figura 14.26. Sinteza seriei LTC-4, LTD-4 şi LTE-4

SRS-A (***slow-reacting substance of anaphylaxis***) este de fapt un amestec de LTC-4, LTD-4 şi LTE-4 eliberat de mastocite în cursul reacţiilor anafilactice, şi determină bronhospasm, vasodilataţie, creşterea permeabilităţii capilare care sunt efectele imediate ale reacţiilor alergice. Sistemul lipooxigenazic nu este inhibat de aspirină sau de alte antiinflamatoare nesteroidiene. Utilizarea pe perioade îndelungate a aspirinei (ex. pentru tratarea artritei) poate să creeze un dezechilibru între sinteza de PG (inhibată) şi de LT, ceea ce poate induce crize de astm bronşic (astm iatrogen).

Scanned with OKEN Scanner

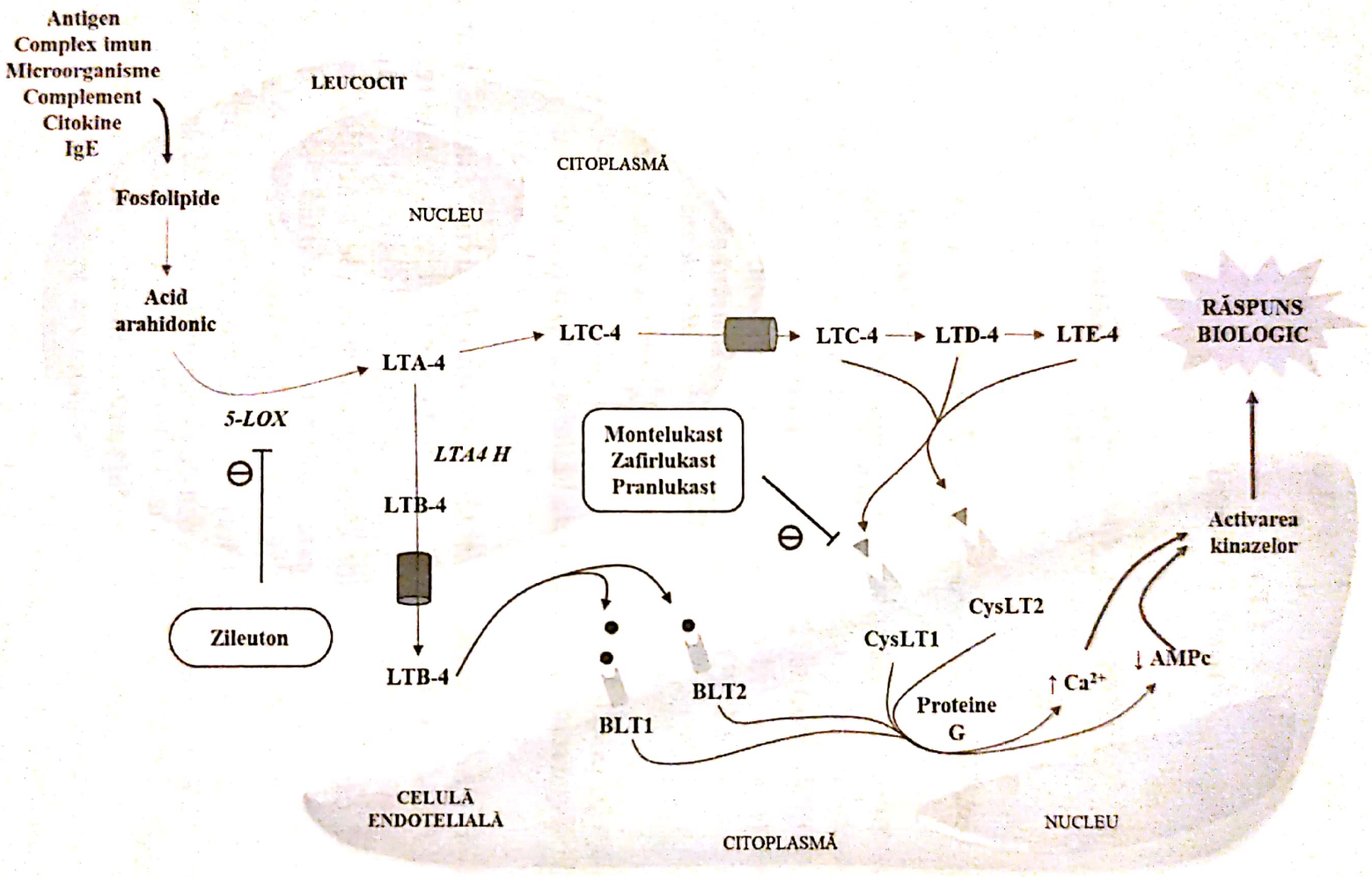


Figura 14.27. Mecanismul de acțiune al medicamentelor ce modulează sinteza/acțiunea leucotrienelor; BLT-1, BLT-2 – *leukotriene B4 receptor* 1, 2.; CysLT-1, CysLT-2 – *Cysteinyl leukotriene receptor 1*; 5-LOX – 5-Lipooxigenaza;

Scanned with OKEN Scanner

14.7.5. Lipoxilinele

Lipoxilinele (Lx) constituie o familie de tetraene conjugate sintetizate la nivel leucocitar; Lx-A_4şi Lx-E_4 se sintetizează similar cu leucotrienele, ca urmare a acţiunii conjugate a lipooxigenazelor (figura 14.28.). Lipoxilinele au proprietăţi imunoreglatoare şi vasoactive.

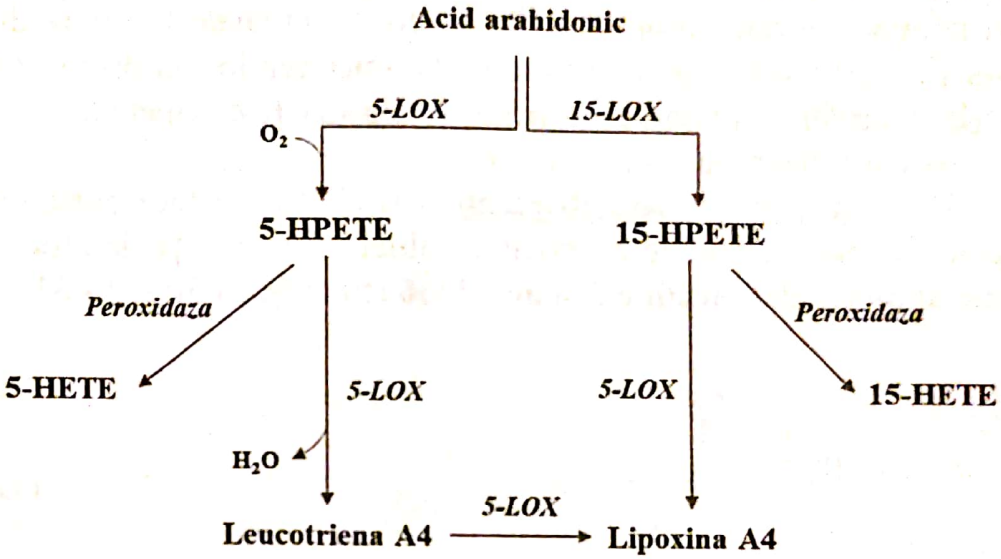


Figura 14.28. Biosinteza lipoxilinelor

14.8. Factorul de agregare plachetară

Factorul de activare plachetară (PAF) este un compus fosfolipidic care conţine colină, este produs de leucocite, ca răspuns la diferiţi stimuli şi nu se stochează în celule (figura 14.29.)

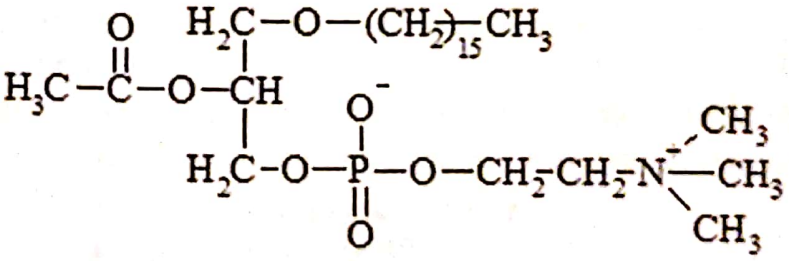


Figura 14.29. Structura factorului de agregare plachetară

Efectele biologice ale PAF sunt: induce agregarea plachetară, vasodilataţia, are efect bronhoconstrictor, este mediator al reacţiilor anafilactice şi inflamatorii. La o concentraţie de10^{-12}M, PAF determină inflamarea pronunţată a căilor respiratorii producând simptome similare astmului bronşic. Toxinele, precum şi fragmentele provenite din distrugerea

Scanned with OKEN Scanner

bacteriilor, induc sinteza de PAF cu reducerea pronunțată a presiunii sangvine, reducerea volumului pompat de miocard, șoc și chiar deces.

14.9. Produșii de metabolism ai acizilor grași polinesaturați din structura membranelor celulare

Studiile epidemiologice au evidențiat faptul că eschimoșii prezintă o mortalitate cardiovasculară de numai aproximativ 10% față de cea raportată pentru populațiile din Europa sau SUA, deși cantitatea de lipide din dieta eschimoșilor este similară cu cea din dieta americanilor, în primul caz fiind vorba de cantități importante de acizi de tip ω3 (eicosapentaenoic acid – EPA,și docosahexaenoic acid – DHA).

Acizii grași polinesaturați esențiali (PUFA) pot face parte din două categorii diferite, în funcție de poziția dublei legături față de atomul de C terminal al moleculei: **acizii ω3** și **acizii ω6** (figurile 14.30 și 14.31.).

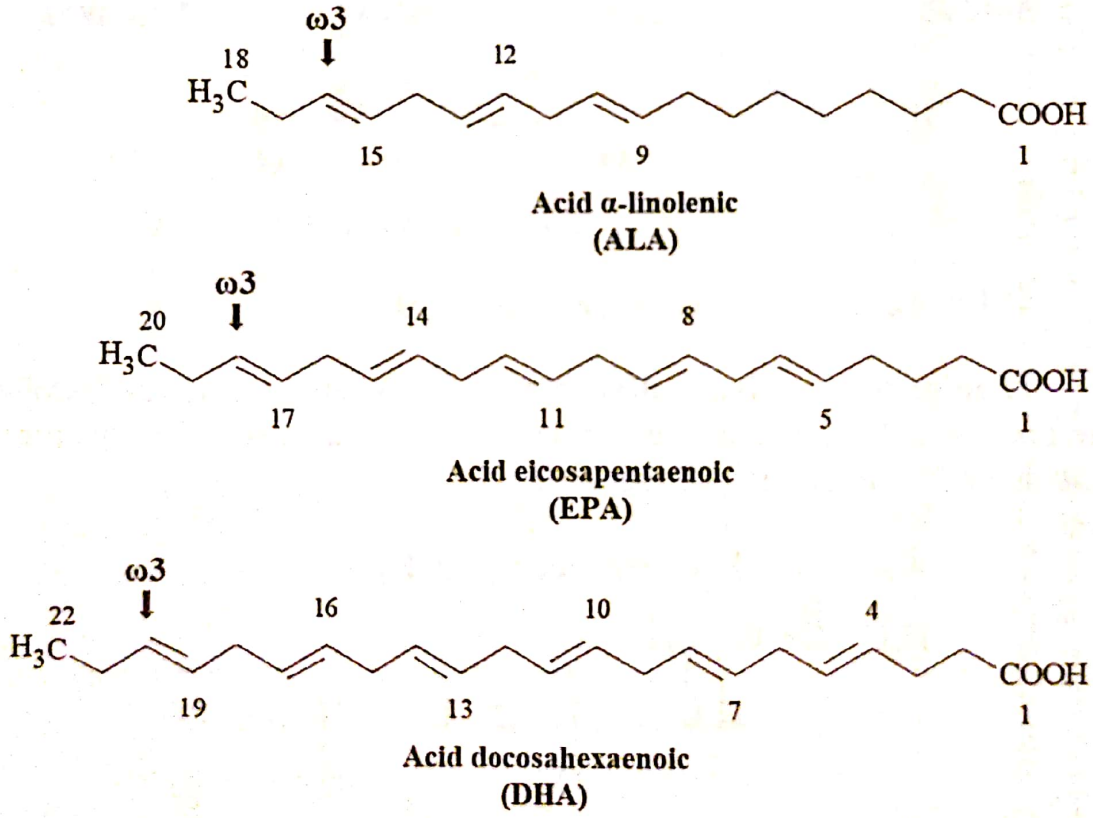


Figura 14.30. Structurile principalilor acizi polinesaturați ω3

În general, conținutul membranelor celulare în acizi de tip ω3 depinde de disponibilitatea acestora în dietă; astfel, acizii grași polinesaturați se regăsesc în pește, în fructele de mare și în unele uleiuri vegetale.

Scanned with OKEN Scanner

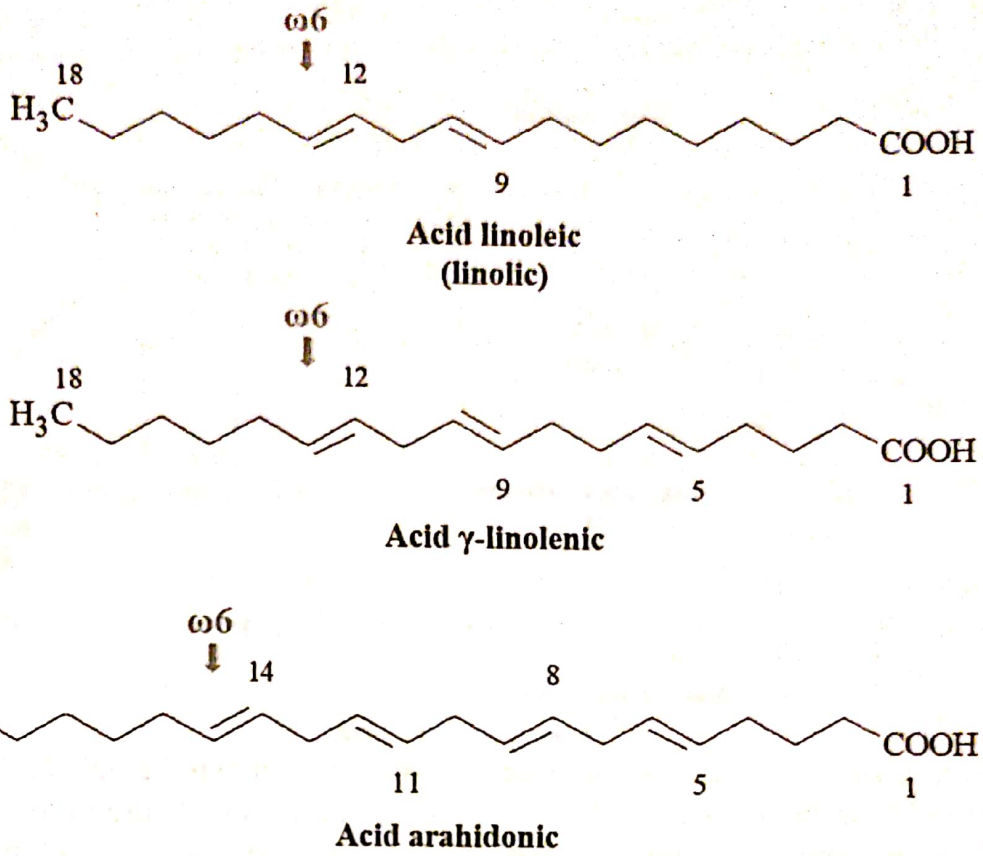


Figura 14.31. Structurile principalilor acizi polinesaturați ω6

Acidul arahidonic (acid ω6) din structura fosfolipidelor membranare este precursor al eicosanoidelor cu efect proinflamamtor și proagregant plachetar; în anumite situații, în funcție de conținutul în acizi grași polinesaturați al dietei, acest tip de acid poate fi înlocuit de acizi de tip ω3 (DHA, EPA), iar aceştia pot reprezenta substrate pentru sistemul enzimatic fosfolipaza A_2- ciclooxigenază care acționează asupra acidului arahidonic. În cazul acizilor ω3 însă, produșii de reacție sunt mediatori cu structuri și funcții diferite față de PG, TX (figura 14.32.).

Prin transformarea oxidativă a acizilor ω3 (DHA, EPA) rezultă mediatori intracelulari lipidici ce fac parte din trei categorii diferite:

- rezolvine
- protectine
- maresine.

Acestea sunt molecule similare din punct de vedere structural cu PG, dar au efecte opuse, contribuind la diminuarea proceselor inflamatorii și exudative (figura 14.32.).

Scanned with OKEN Scanner

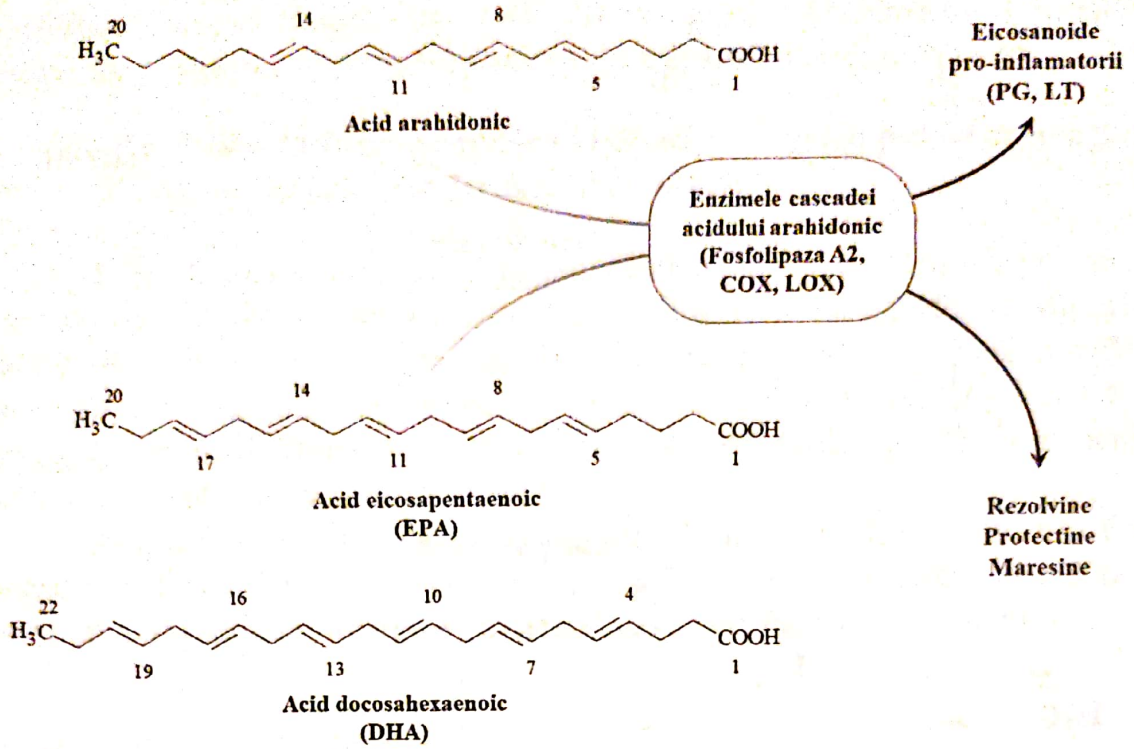


Figura 14.32. Efectele posibile ale mediatorilor rezultați din acizii ω3; aceștia împiedică transformarea acidului arahidonic în eicosanoide proinflamatorii (PG, LT), prin competiție pentru substrat. În plus, acizii ω3 sunt convertiți în molecule antiinflamatorii

Numele de **rezolvine** (*resolution-phase interaction products*), vine exact de la capacitatea acestor molecule de a exercita efect reparator, antiinflamator și imunoreglator. RevE1 are efect antiinflamator – inhibă sinteza de citokine proinflamamtorii (IL12, IL6 și TNF-α) produse de celulele dendritice, inhibă expresia L-selectinei pe monocite, reduce infiltrarea celulelor polimorfonucleare la nivelul situsurilor inflamatorii și inhibă receptorii leucotrienelor LTB-4 de la nivelul celulelor polimorfonucleare.

Astfel, DHA și EPA sunt metabolizați sub acțiunea lipooxigenazelor și generează **REZOLVINE** (Rvs) și **NEUROPROTECTINE** (NP) sau **PROTECTINE**. EPA este transformat în rezolvine seria E (RvE1, E2, și E3), molecule cu potență biologică mare, ce acționează la concentrații în domeniul 1-10nM, în timp ce DHA este transformat în rezolvine seria D (RvD1, D2, D3, D4 și D5) sau neuroprotectine din aceeași serie (figura 14.33.).

Scanned with OKEN Scanner

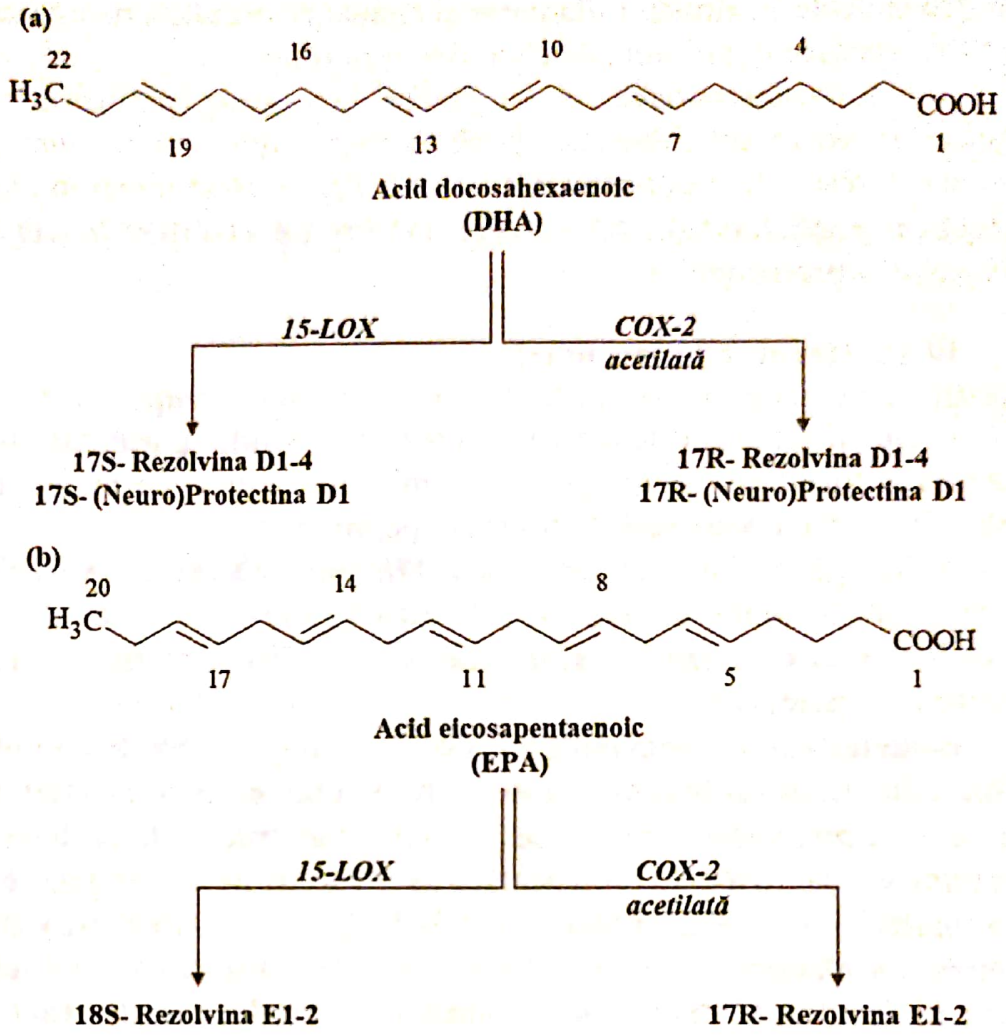


Figura 14.33. Rezolvinele din seria D sunt sintetizate din DHA (a) în timp ce rezolvinele din seria E sunt sintetizate din EPA (b)

În seria D a rezolvinelor sunt identificaţi doi diastereoizomeri importanţi - 17S-RvD1, generat din DHA sub acţiunea 15-lipooxigenazei – şi respectiv - 17R-RvD1 care rezultă din acelaşi substrat, dar sub acţiunea ciclooxigenazei acetilate de aspirină; 17S-RvD1 are efecte protectoare în modele animale de rezistenţă la insulină, ateroscleroză, iar 17R-RvD1 reduce simptomele colitei experimentale sau ale artritei.

Protectina D1 este eficientă în modele de ischemie-reperfuzie cerebrală, dar şi în alte modele patologice – astm, sindrom metabolic, peritonită, ateroscleroză, etc; protectina D1 are efect antiapoptotic, şi funcţionează ca inhibitor al infiltrării polimorfonuclearelor în situsul inflamator, inhibă expresia citokinelor în celulele gliale, favorizează supravieţuirea celulelor neuronale, etc.

În macrofage, 14-lipooxigenaza transformă DHA în maresine, compuşi ce contribuie la protecţia tisulară prin controlul influxului de

Scanned with OKEN Scanner

polimorfonucleare în situsul inflamator şi respectiv prin favorizarea preluării de către macrofage a polimorfonuclearelor apoptotice.

Astfel, suplimentarea dietei umane cu acizi polinesaturaţi din categoria ω3 poate conduce la reducerea conţinutului membranar în acid arahidonic şi respectiv îmbogăţirea în DHA/EPA cu efect direct în reducerea sintezei de mediatori proinflamatori în favoarea celor din categoria rezolvinelor şi protectinelor.

14.10. Hormonii placentari

În cursul sarcinii este activată sinteza hormonilor placentari; placenta furnizează suportul nutriţional prin care embrionul este conectat la circulaţia maternă. Placenta umană secretă hormoni peptidici:

- gonadotropina corionică (*Human chorionic gonadotropin hormone hCG*) şi
- somatomamotropina corionică (CS) numită şi lactogen placentar

Gonadotropina corionică este o glicoproteină heterodimerică, alcătuită din două subunităţi – α şi β. Lanţul α este alcătuit din 92 aminoacizi şi prezintă un înalt grad de identitate structurală cu FSH, LH şi TSH; partea glucidică este reprezentată de 2 resturi de asparagină legate de oligozaharide. Lanţul β este format din 145 aminoacizi, iar partea glucidică este reprezentată de oligozaharide legate de asparagină, dar şi de 4 resturi de serină. Molecula de hCG este sintetizată iniţial în ziua 12-14 după fertilizare, consituind deci prima moleculă detectabilă pe perioada sarcinii; hCG acţionează legându-se la nivelul unor receptori specifici cuplaţi cu adenilat ciclaza şi determină astfel creşterea concentraţiei de AMPc.Acest hormon are rolul de a favoriza activitatea corpului galben, de a stimula secreţia sa care este astfel menţinută în primele 3 luni de sarcină.

Somatomamotropina corionică are proprietăţi biologice similare cu prolactina; este un polipeptid a cărui structură prezintă 85% omologie cu LH şi cu hormonul de creştere. Molecula este secretată după a doua săptămână de sarcină şi atinge valoarea maximă în săptămâna 36. Rolul acestui hormon nu este foarte bine cunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

HORMONII ŞI PROCESUL DE ÎMBĂTRÂNIRE

15.1. Aspecte clinice şi biochimice ale îmbătrânirii sistemului hormonal

Îmbătrânirea normală a organismului uman este însoţită de modificări semnificative ale secreţiei hormonale, ce antrenează o serie de perturbări atât la nivelul **ritmurilor circadiene**, cât şi ale capacităţii organismului de a-şi regla **metabolismul energetic** şi **răspunsul la stres**. Îmbătrânirea sistemului neuroendocrin este caracterizată de o **diminuare a secreţiei hormonale**, de **reducerea numărului de receptori** şi/sau **creşterea rezistenţei periferice la acţiunea hormonilor** la nivelul celulelor ţintă. Acestea sunt cuplate cu modificări ale mecanismelor centrale de control şi organizare temporală a eliberării hormonilor, cu perturbarea ritmurilor hormonale. La persoanele vârstnice, declinul funcţional este marcant în situaţiile stresante, atunci când rezervele sistemului neuroendocrin sunt intens solicitate. Îmbătrânirea se suprapune de cele mai multe ori cu polipatologia şi cu medicaţia complexă, ceea ce amplifică stresul exercitat asupra sistemului hormonal.

Cele două **schimbări clinice** mai importante **în activitatea sistemului hormonal în cursul îmbătrânirii** se manifestă la nivelul **pancreasului** şi al **glandei tiroide**. Aproximativ 40% din populaţia cu vârste cuprinse în intervalul 65 – 74 ani şi 50% din cei cu vârste de peste 80 ani dezvoltă intoleranţă la glucoză sau diabet zaharat, iar la aproape 50% din vârstnicii cu diabet, boala nu este diagnosticată în stadiul incipient. Cea mai mare parte a studiilor epidemiologice au examinat moleculele cheie implicate în diabetul zaharat: insulina şi glucoza, şi s-a observat că glicemia *à jeun* creşte odată cu vârsta. Chiar şi la cei fără diabet zaharat, se produce o **creştere liniară a glicemiei cu vârsta**. Cu toate acestea, în cohorta Framingham (un studiu populaţional longitudinal iniţiat de Serviciul de Sănătate Publică din Statele Unite încă din anul 1948, ce investighează epidemiologia şi factorii de risc cardiovasculari), un subgrup de indivizi par să facă excepţie de la această creştere constantă – cei cu o longevitate excepţională: nonagenarii şi centagenarii sănătoşi. În afară de scăderea

Scanned with OKEN Scanner

relativă a secreţiei de insulină, rezistenţa la insulină la nivel periferic corelată cu inactivitatea fizică, creşterea masei adipoase la nivel abdominal şi scăderea nesemnificativă a masei corporale (obezitate sarcopenică), contribuie la perturbarea metabolismului glucidic şi energetic.

O altă caracteristică generală a îmbătrânirii endocrine este şi **disfuncţia tiroidiană** ce apare treptat odată cu înaintarea în vârstă. O concentraţie plasmatică scăzută de tiroxină (T_4) şi o creştere a concentraţiei de tireotropină (TSH) are loc la 5-10 % dintre femeile în vârstă. Aceste anomalii sunt cauzate în principal de fenomenul de autoimunitate şi sunt mai degrabă expresia unei boli asociate vârstei decât o consecinţă a procesului de îmbătrânire. Îmbătrânirea normală este însoţită de o descreştere uşoară a eliberării tireotropinei hipofizare, dar în special de scăderea utilizării şi degradării periferice de T_4, care conduce la o **scădere gradată, dependentă de vârstă a concentraţiei de triiodotironină (T_3) fără modificarea nivelului de T_4**. Această scădere uşoară a concentraţiei plasmatice de T_3 are loc mai frecvent la populaţia vârstnică sănătoasă şi nu s-au evidenţiat întotdeauna corelaţii cu schimbările fiziologice din cursul procesului normal de îmbătrânire. De aceea, în prezent, întrebarea dacă persoanele vârstnice şi sănătoase ar putea beneficia de un tratament de substituţie a triiodotironinei rămâne fără răspuns.

Modificările **sensibilităţii la insulină şi funcţiei tiroidiene**, care apar la populaţia vârstnică sunt de mare importanţă fiziopatologică fiind recunoscute şi tratate ca boli.

Alte trei sisteme hormonale care, în mod similar, prezintă concentraţii scăzute de hormoni circulanţi în timpul îmbătrânirii, au fost luate în considerare până acum ca schimbări de tip fiziologic (figura 15.1).

Cea mai dramatică şi bruscă schimbare care apare la femei, în jurul vârstei de 50 de ani, este **menopauza**. Producerea ciclică de estradiol în timpul anilor de fertilitate este înlocuită de niveluri scăzute dar constante de estradiol. Timp de mulţi ani s-a crezut că menopauza era rezultatul epuizării foliculilor ovarieni. O explicaţie alternativă este aceea că schimbările legate de vârstă la nivelul sistemului nervos central şi al axei hipotalamo-pituitare iniţiază menopauza.

La bărbaţi, schimbările la nivelul axei hipotalamo-hipofizare se produc mai lent şi mai subtil. Pe parcursul îmbătrânirii are loc o scădere treptată a nivelului de testosteron la nivel sanguin. **Andropauza** este caracterizată de o reducere a numărului de celule testiculare Leydig şi, de asemenea, a capacităţii lor secretorii ca urmare a scăderii secreţiei de gonadotropine (LH) odată cu vârsta.

Scanned with OKEN Scanner

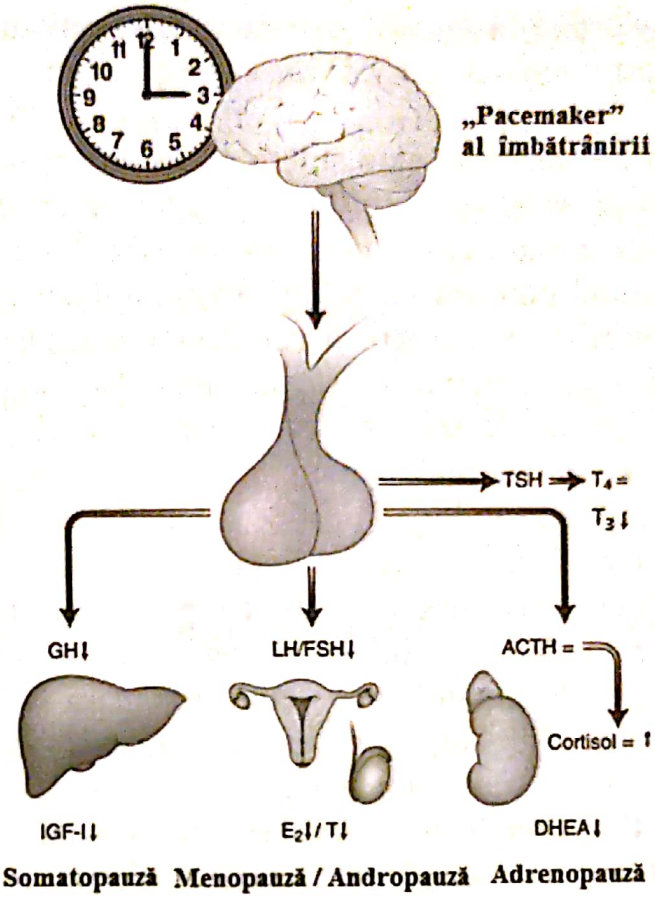


Figura 15.1. Schema generală a declinului în activitatea unor sisteme hormonale în timpul îmbătrânirii. Descreşterea producţiei de IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*-1) de către ficat ca urmare a somatopauzei (scăderea biosintezei hormonului de creştere, GH); reducerea eliberării de LH (hormon luteinizant stimulator al sintezei de gonadotropine) şi FSH (hormonul foliculo-stimulator) şi o micşorare a secreţiei de gonadotropine (la nivelul ovarelor: scăderea estradiolului (E_2) – iar la nivelul testiculelor scăderea testosteronului (T), conduc la instalarea menopauzei, respectiv andropauzei. Celulele adrenocorticale responsabile de producerea de dehidroepiandrosteron (DHEA) îşi reduc activitatea (adrenopauză). Nu există modificări clinice evidente în nivelul de corticotropină (hormon adrenocorticotrop, ACTH) dar se remarcă niveluri de cortizol mărite, după vârsta de 70 -80 ani. Un ipotetic „*pacemaker*" central, situat la nivelul hipotalamusului şi/sau al unor arii superioare ale creierului reglează procesul de îmbătrânire al acestor axe endocrine.

T_4- tiroxină; T_3 – triiodtironină; TSH - tireotropină.

Adrenopauza reprezintă declinul cu vârsta, la ambele sexe, în secreţia de hormoni androgeni de la nivelul zonei reticulate a glandelor suprarenale, fiind un termen ce descrie reducerea gradată a nivelurilor de dehidroepiandrosteron (DHEA) circulant şi dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S). Secreţia de DHEA a corticosuprarenalei scade în îmbătrânire, în timp ce secreţia de corticotropine, care este legată fiziologic de nivelurile plasmatice de cortizol, rămâne neschimbată. Se pare că aceasta este cauzată

Scanned with OKEN Scanner

de o scădere selectivă a numărului de celule reticulate din cortexul suprarenal, nu este reglată de un *pacemaker* central (hipotalamic) al îmbătrânirii.

Un alt sistem endocrin care suferă un declin odată cu înaintarea în vârstă este axa hormon de creştere (GH) – factor de creştere *insulin-like-1* (IGF-1). O scădere progresivă a nivelului de IGF-1 circulator are loc la ambele sexe, ea fiind corelată cu schimbări semnificative ale compoziţiei corporale ce determină o pierdere a rezistenţei musculare şi osoase. Nu există nici o dovadă privind existenţa unui factor periferic care să influenţeze acest proces de **somatopauză**, iar rezervele de somatotropină hipofizară, chiar şi la cei mai bătrâni, pot fi readuse la capacitatea lor secretorie în urma tratamentului cu peptide eliberatoare de GH.

Nu este foarte clar dacă schimbările funcţionale ale gonadelor (menopauză, andropauză) sunt corelate cu procesele de adrenopauză şi somatopauză care au loc atât la femei, cât şi la bărbaţi. De asemenea, modificările funcţionale şi patologice - cum ar fi masa şi funcţia musculară, masa osoasă şi cea de ţesut adipos, progresia aterosclerozei, sau modificările în funcţia cognitivă, nu sunt întotdeauna corelate cu activitatea endocrină. Totuşi, **o parte din efectele unei îmbătrâniri normale se aseamănă cu trăsăturile izolate ale unei deficienţe hormonale** (hipogonadism, deficienţă de GH), care la subiecţii de vârstă mijlocie devine reversibilă prin suplimentarea hormonului adecvat.

Chiar dacă îmbătrânirea nu rezultă pur şi simplu dintr-o varietate de deficienţe hormonale, intervenţiile medicale în cadrul proceselor de menopauză, andropauză, adrenopauză sau somatopauză ar putea preveni sau întârzia unele aspecte ale procesului de îmbătrânire. Deşi au fost elaborate numeroase strategii terapeutice de substituţie hormonală, rămân multe aspecte controversate, iar completarea nivelurilor hormonale sangvine până la nivelul valorilor găsite la pacienţi în vârstă de 30-50 de ani, nu a fost până în prezent dovedită a fi benefică şi sigură pentru subiecţii vârstnici.

15.2. Teoriile îmbătrânirii sistemului hormonal

Teoria neuroendocrină a îmbătrânirii, care este în esenţă o teorie a "desincronizării", a fost propusă pentru prima dată de Vladimir Dilman şi Ward Dean, în anul 1960. Conform acestei teorii procesul de îmbătrânire este cauzat de o pierdere, cu vârsta, a sensibilităţii receptorilor centrali (hipotalamici) la inhibiţia negativă (*feedback*) de către hormoni sau alte molecule semnal. Această pierdere a sensibilităţii hipotalamice determină o modificare progresivă a homeostaziei şi schimbări în nivelurile de hormoni, neurotransmiţători şi celule cu rol în procesele de semnalizare.

Scanned with OKEN Scanner

Există patru **sisteme homeostazice principale** implicate în creştere şi dezvoltare:

- sistemul homeostazic adaptativ: axa hipotalamus-hipofiză-suprarenale;
- sistemul homeostazic reproducător: axa hipotalamus-hipofiză-gonade;
- sistemul homeostatic somatotrop: axa hipotalamus-hipofiză–somatomedine;
- sistemul homeostazic energetic: axa hipotalamus-hipofiză-tiroidă.

Astfel, îmbătrânirea se datorează unor schimbări ale funcţiilor nervoase şi endocrine care sunt cruciale pentru:

1) coordonarea comunicării tuturor sistemelor din organism cu mediul exterior;

2) programarea răspunsului fiziologic la stimuli ai mediului înconjurător;

3) menţinerea unui status funcţional optim pentru reproducere şi supravieţuire.

Aceste schimbări afectează selectiv neuronii şi hormonii care reglează funcţiile importante din punct de vedere evoluţionist, cum ar fi reproducerea, creşterea şi dezvoltarea, precum şi funcţiile care reglează supravieţuirea prin adaptare la stres. Astfel durata de viaţă, ca una din funcţiile ciclice ale organismului reglate de "ceasurile biologice", ar putea fi rezultatul unei derulări continue de faze secvenţiale dirijate de semnale nervoase şi endocrine.

Teoria „ceasului biologic intern" al îmbătrânirii face referire la existenţa unui **program al îmbătrânirii**- ca funcţie biologică a organismului, similar cu cele care controlează alte funcţii biologice ciclice, cum sunt creşterea şi reproducerea. La originea ritmurilor circadiene se află un „ceas biologic intern" (*master clock*) situat în nucleul suprachiasmatic (SCN) al hipotalamusului. Acesta se materializează printr-un grup de neuroni ai hipotalamusului anterior ce funcţionează pe baza unei activităţi electrice şi biochimice spontane. El primeşte informaţii provenite din mediul exterior, de la retină, şi le transmite epifizei prin intermediul unui ganglion cervical superior, precum şi efectorilor neurovegetativi ai hipotalamusului. Lezarea experimentală a acestui nucleu la şobolan şi la maimuţă aboleşte ritmurile veghe-somn şi ritmul temperaturii interne.

Ritmurile circadiene joacă un rol vital în sănătatea organismului, ele fiind modificate în îmbătrânire, fapt care afectează procesele fiziologice, ritmul comportamentelor şi secreţia hormonală (figura 15.2).

Scanned with OKEN Scanner

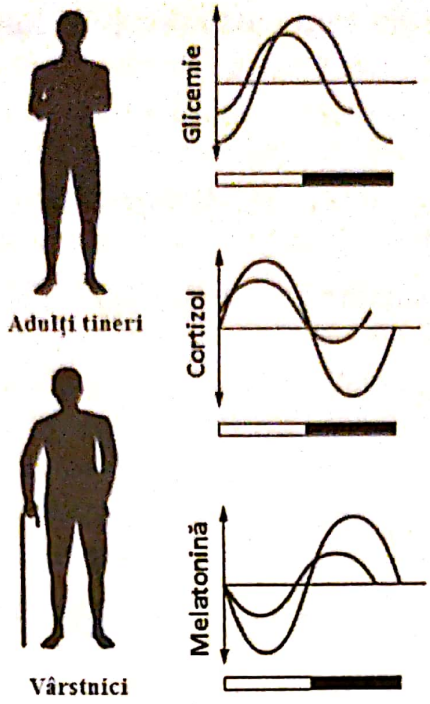


Figura 15.2. Ritmul circadian al biosintezei de melatonină, secreției de cortizol și reglării glicemiei, redate comparativ la tineri *versus* vârstnici

Cercetările au demonstrat faptul că **epifiza (glanda pineală)** joacă un rol crucial în procesul îmbătrânirii prin biosinteza de **melatonină**- „*master hormone*" cu rol important în sincronizarea ciclului somn/veghe. Melatonina este un hormon strâns conectat la ceasul zilnic al organismului și se poate specula că este strâns conectată și la „ceasul îmbătrânirii" pe termen lung. Copiii și tinerii ating secreția maximă de melatonină în timpul nopții, în timp ce la vârstnici maximul este atins mai devreme. Astfel, cercetătorii explică de ce adulții vârstnici adorm mai devreme, se trezesc mai devreme, și au mai multe probleme de somn. Înainte de pubertate nivelul sangvin maxim al melatoninei în perioada nopții, este de aproximativ 120 pg/mL. În jurul vârstei de 30 de ani aceste niveluri scad la jumătate, iar după 60 ani nivelurile de melatonină din sânge sunt în mod obișnuit de 5 pg/mL sau chiar mai puțin. Deci există un declin rapid al sintezei de melatonină odată cu îmbătrânirea. La persoanele peste 90 de ani, concentrațiile de melatonină sunt sub 20% din concentrațiile determinate la adulții tineri (figura 15.3.).

Există studii care sugerează că ritmicitatea melatoninei joacă în sine un rol cheie în mai multe funcții metabolice, fiind un antioxidant, un cronobiotic antiinflamator și chiar un posibil reglator epigenetic, prin intermediul unor mecanisme ce includ receptori nucleari, co-reglatori, acetilarea histonelor și metilarea ADN-ului.

Scanned with OKEN Scanner

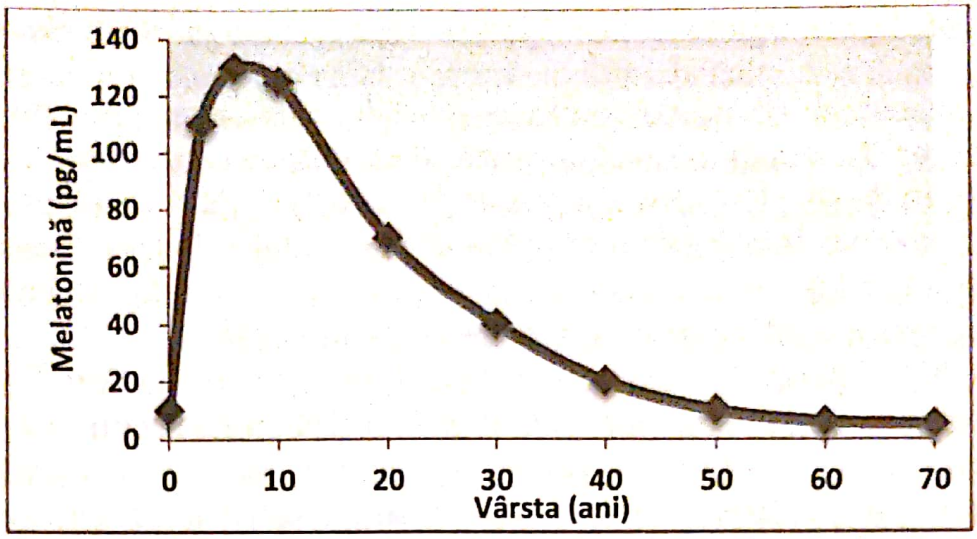


Figura 15.3. Evoluția biosintezei de melatonină în funcție de vârstă

La nivel celular, **„ceasul circadian" este controlat de un grup de gene specifice, denumite sugestiv *PERIOD* („*clock genes*")** care își reglează propria transcripție și translație de-a lungul perioadei de 24 de ore, printr-o serie de mecanisme de reglare de tip *feedback*. Spre exemplu, mai multe studii au raportat faptul că în îmbătrânire are loc o scurtare și o devansare cu aproximativ 4 – 6 ore a expresiei genelor *PER1* și *PER2* situate în cortexul orbifrontal.

O altă ipoteză privind suportul celular și molecular a ceasului biologic o reprezintă **lungimea telomerilor**. Telomerii sunt secvențe repetitive de ADN situate la capetele fiecărui cromozom și se scurtează cu fiecare diviziune celulară, fiind responsabili de așa numita „senescență replicativă" și de fenotipul îmbătrânirii celulare. Există dovezi că lungimea telomerilor din celulele stem reprezintă unul din principalele „ceasuri biologice" ale organismului.

Tot la nivel molecular, **epigenetica** sau **sincronizarea expresiei genice** ca răspuns la condițiile de viață date de mediul înconjurător, ar putea fi considerată ca „ceas al îmbătrânirii" independent de expresia genomică intrinsecă. „Ceasul epigenetic" este utilizat ca metodă de estimare a vârstei biologice bazată pe evaluarea metilării ADN la nivelul secvențelor CpG (citozină-fosfat-guanină).

Cele mai recente studii privind procesul de îmbătrânire la nivel celular și molecular, par să ofere o șansă de încetinire sau de prevenire a aspectelor deteriorante ale îmbătrânirii prin tratamente profilactice și terapeutice. În acest sens, terapia hormonală de substituție a reprezentat o adevărată revoluție în cadrul intervențiilor anti-îmbătrânire (*anti-aging*), prin acțiunea sa la nivelul oaselor, a pielii, a sistemului nervos și a organelor uro-genitale.

Scanned with OKEN Scanner

15.3. Axa hipotalamus-hipofiză-suprarenale în îmbătrânire

În cursul vieţii, expunerea cronică la stres sever provenit de la o multitudine de stimuli de natură fizică, biologică sau emoţională, pot slăbi capacitatea de adaptare, pot conduce la aşa numitele "boli de adaptare" şi, în final, la moarte. Îmbătrânirea ar putea deci să rezulte dintr-o "descreştere a abilităţii de a supravieţui la stres", una din multele definiţii ale îmbătrânirii care sugerează o relaţie strânsă între stres şi longevitate.

O componentă importantă a teoriilorîmbătrânirii sistemului hormonal este percepţia **axei hipotalamus-hipofiză-suprarenale** ca reglator principal al ritmului vieţii ("*master regulator*"), ca adevărat "*pacemaker*" natural care semnalizează începutul şi sfârşitul oricărei etape a vieţii.

Talamusul şi hipotalamusul joacă un rol esenţial în procesarea informaţiilor senzoriale, în controlul homeostaziei şi în reglarea comportamentului. S-a observat că pe măsură ce organismul îmbătrâneşte, apar disfuncţii ale axei talamus-hipotalamus-hipofiză şi degenerări neuronale.

„Ramura corticotropă" a acestei axe a fost extensiv studiată, în special în ceea ce priveşte răspunsul la stres şi mai puţin în ceea ce priveşte îmbătrânirea. Una din funcţiile majore ale axei hipotalamus-hipofiză-suprarenale este aceea de a face posibilă ajustarea fiziologică necesară pentru păstrarea şi menţinerea homeostaziei interne (*steady state*) în ciuda schimbărilor ce au loc în mod continuu în mediul extern. În timp ce secreţia unor hormoni scade cu vârsta (sexuali, tiroidieni, somatotrop, etc), hormonii **steroizi glucocorticoizi – cortizolul şi cortizonul**, prezintă niveluri semnificativ crescute cu vârsta. Acest dezechilibru generează aşa numitul „sindrom de dezadaptare a organismului în condiţii de stres".

Cortizolul este un hormon esenţial vieţii, care determină răspunsul normal la stres, are acţiune catabolică şi antiinflamatoare. El mobilizează glucoza la nivel sangvin (efect hiperglicemic), favorizează lipoliza la nivel adipocitar şi deprimă răspunsul imun/inflamator (printre alte efecte). Stresul fizic şi psihologic determină eliberarea hipotalamică a corticoliberinei (CRH). Acesta, la rândul său va induce la nivel hipofizar producerea de hormon adrenocorticotrop (ACTH), care va determina secreţia de cortizol la nivelul cortexului suprarenal. ACTH stimulează, de asemenea, şi medulosuprarenala să secrete adrenalină. Creşterea nivelului de cortizol în sânge are în mod normal un efect inhibitor asupra hipotalamusului şi a hipofizei, şi va determina, prin *feedback* negativ scăderea producerii de CRH şi ACTH. În această manieră ciclică, echilibrul homeostatic este menţinut în sistem.

Dilman susţine că în cursul îmbătrânirii, hipotalamusul devine mai puţin sensibil la efectele inhibitoare ale cortizolului. Astfel, niveluri tot mai

Scanned with OKEN Scanner

mari de cortizol sangvin sunt necesare pentru a inhiba producţia de cortizol de la nivelul corticosuprarenalelor şi a reechilibra balanţa. S-a demonstrat că excesul de cortizol poate reduce captarea glucozei de către neuroni cu 15-25%, fapt ce contribuie la moartea neuronală. De asemenea, glucocorticoizii reduc activitatea enzimelor antioxidante superoxid-dismutaza şi glutation-peroxidaza în toate regiunile cerebrale.

Deşi ipoteza unei disfuncţii a cascadei glucocorticoide nu este o teorie a îmbătrânirii, în sensul reducerii duratei de viaţă, ea este percepută ca o teorie a îmbătrânirii cerebrale, în special ca declin al capacităţii de menţinere a memoriei.

La şobolani s-au semnalat creşteri ale nivelurilor de glucocorticoizi cu vârsta, dar omul nu prezintă în mod normal niveluri crescute decât la vârsta de peste 70-80 de ani (nivelurile de cortizol rămân în general constante, însă dispar fluctuaţiile diurne). Totuşi, s-a observat că aproximativ jumătate din pacienţii cu boală Alzheimer prezintă niveluri ridicate de cortizol.

Hormonii secretaţi de **zona medulară a glandelor suprarenale-catecolamineleadrenalina şi noradrenalina**, funcţionează ca neurotrans-miţători pentru ramura simpatică a sistemului nervos autonom: acesta răspunde rapid la orice stres extern sau intern prin ajustări circulatorii (presiune sangvină crescută) şi metabolice (facilitând utilizarea substratelor energetice glucidice şi lipidice). Odată cu îmbătrânirea, la om şi la numeroase specii de animale, se semnalează o reducere a capacităţii de răspuns de tip simpatic caracterizată prin:

1) număr scăzut de receptori ai catecolaminelor în ţesuturile periferice;

2) declin al biosintezei proteinelor de şoc termic (HSP-*heat shock proteins*);

3) descreştere a capacităţii catecolaminelor de a induce aceste proteine -HSP.

15.4. Axa hipotalamus-hipofiză-gonade în îmbătrânire. Terapia de substituţie a dehidroepiandrosteronului (DHEA)

Funcţia reproductivă şi sexuală, este, de asemenea, reglată de axa hipotalamo-hipofizară. De-a lungul timpului, declinul funcţiei sexuale a fost considerat un semn al îmbătrânirii, ştiindu-se de fapt că nivelul hormonilor sexuali scade cu vârsta.

Menopauza reprezintă diminuarea treptată a menstruaţiei ce rezultă din pierderea funcţiei foliculare ovariene şi este diagnosticată după 12 luni de amenoree. La majoritatea femeilor, reacţiile vasomotorii, stările

Scanned with OKEN Scanner

depresive şi afecţiunile urogenitale însoţesc această perioadă de declin estrogenic. În anii următori, pierderea hormonilor estrogeni este urmată de o incidenţă crescută a instalării bolilor cardiovasculare, pierderii masei osoase şi tulburărilor cognitive. Vârsta medie de instalare a menopauzei (51 ani) nu s-a schimbat cu trecerea timpului şi se pare că este determinată în mare măsură de factorii genetici.

Hipogonadismul asociat vârstei nu se dezvoltă la fel de clar la bărbaţii aflaţi în perioada de **andropauză**, ca în cazul femeilor aflate la menopauză. Diferenţa cheie este schimbarea gradată şi deseori subtilă a nivelurilor de hormoni androgeni la bărbaţi comparativ cu scăderea estrogenică bruscă, caracteristică la femei. Se consideră în general că după vârsta de 40 de ani, bărbaţii suferă un declin în concentraţia serică totală de testosteron. În studiile transversale s-a observat că declinul anual al testosteronului seric total şi liber este de 1,0%, respectiv 1,2%. Scăderea cea mai mare a nivelului de testosteron liber este corelată cu creşterea, odată cu înaintarea în vârstă, a legării hormonului sexual de o proteină serică de tip globulină, cu formarea unui complex SHBG (*sexhormone binding globulin*).

Declinul hormonilor steroizi odată cu vârsta, poate contribui, de asemenea, la creşterea nivelului markerilor proinflamatori. Studiile *in vitro* sugerează faptul că estrogenii şi androgenii suprimă secreţia de IL-6. De asemenea, numeroase alte studii descriu o creştere a nivelului citokinelor proinflamatorii la debutul menopauzei, indicând importanţa deosebită a estrogenilor la femei. Şi la bărbaţi, rezultate ale studiului InCHIANTI (realizat în Italia pe 452 de participanţi vârstnici de sex masculin, Maggio şi colab., 2010) au arătat o inversă proporţionalitate între nivelul testosteronului şi receptorul solubil al IL-6 (o porţiune solubilă a receptorului pentru IL-6 care poate favoriza activitatea IL-6), dar nu şi pentru alţi markeri ai inflamaţiei. IL-6, TNF-α şi IL-1β afectează axa gonadelor atât la nivel central (glanda pituitară), cât şi la nivel periferic (testicul), secreţia testosteronului fiind inhibată. Mai mult decât atât, suplimentarea cu acest hormon, reduce markerii inflamatori atât la tineri, cât şi la bătrâni.

În ultimii ani, dehidroepiandrosteronul (DHEA) a primit o atenţie considerabilă în ceea ce priveşte procesul îmbătrânirii. **DHEA** se poate converti pe calea sistemelor enzimatice specifice în hormoni masculini (androgeni) sau feminini (estrogeni). Oamenii sunt unici printre primate şi rozătoare prin secreţia în cortexul suprarenal a unor cantităţi crescute de precursor steroidic dehidroepiandrosteron (DHEA) şi derivatul său sulfat DHEA-S. Concentraţia maximă se atinge la vârsta de 25-30 ani, după care aceasta scade, atingând la vârsta de 80 ani doar aproximativ 10-20% din maxim. S-a evidenţiat faptul că nivelul DHEA-S este invers proporţional cu

Scanned with OKEN Scanner

riscul de deces la bărbaţii cu vârsta peste 50 de ani. Asemenea asocieri au fost făcute şi în cazul femeilor. Concentraţiile serice la bărbaţii adulţi şi la femei sunt de 100 – 500 ori mari decât cele de testosteron şi de 1.000 – 10.000 ori mai mari decât cele de estradiol (figura 15.4.).

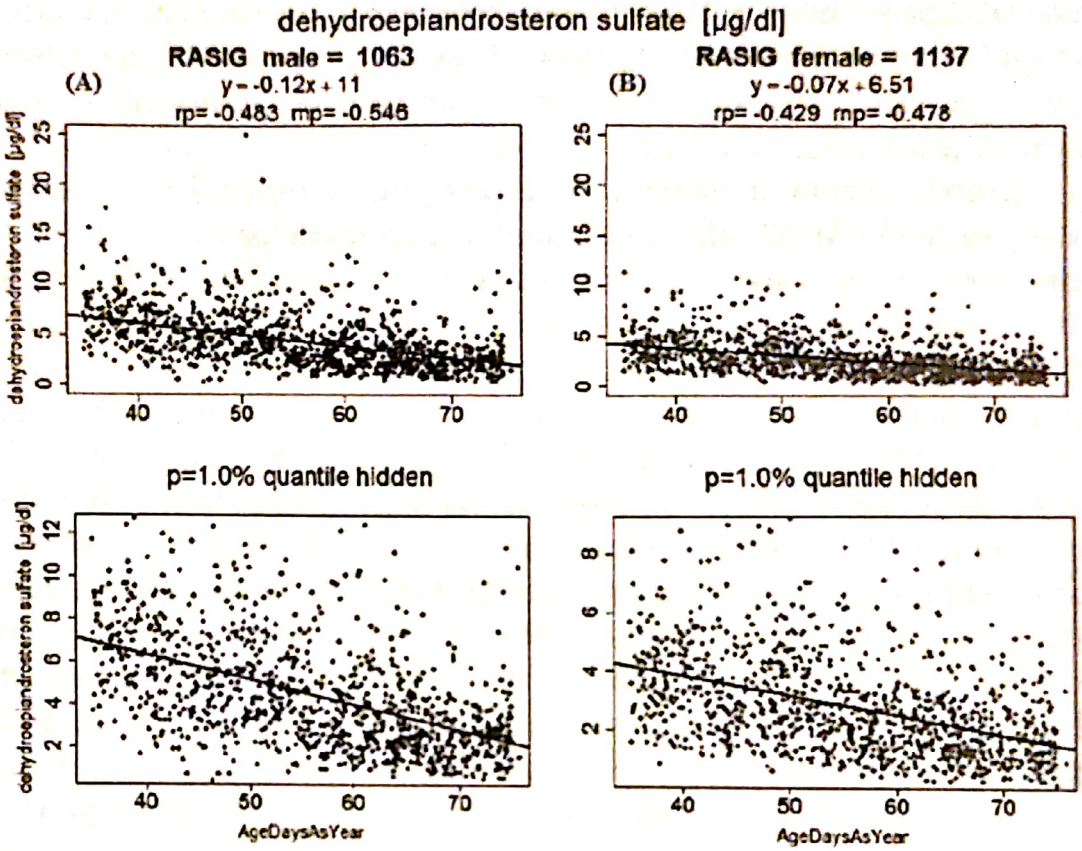


Figura 15.4. Concentraţia serică a DHEA-S evaluată la subiecţi de vârste diferite, bărbaţi (A) şi femei (B), evaluaţi randomizat din populaţia generală (RASIG) a opt ţări europene, în cadrul proiectului MARK-AGE (2013) (Burkle şi colab., 2015)

La subiecţii normali, concentraţiile serice de DHEA şi DHEA-S sunt cele mai ridicate în cea de a treia decadă de viaţă, după care concentraţiile ambelor scad gradat, încât în jurul vârstei de 70 – 80 ani valorile sunt cu 20% mai mici la bărbaţi şi cu 30% mai mici la femei.

DHEA şi DHEA-S sunt precursori inactivi care sunt biotransformaţi de o reţea complexă de enzime în androgeni şi/sau estrogeni, la nivel testicular şi ovarian. Enzimele cheie sunt aromataze, steroid sulfataze, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaze (3β-HSD-1,2) şi cel puţin şapte 17β-hidroxisteroid dehidrogenaze specifice organelor. A fost introdus termenul **intracrinologie** pentru a descrie această sinteză de steroizi activi în ţesuturile ţintă periferice în care activitatea este exercitată în aceleaşi celule în care are loc şi sinteza, fără eliberarea în spaţiul extracelular sau în circulaţia sistemică.

Scanned with OKEN Scanner

La femeile aflate la menopauză, aproape 100% dintre corticosteroizii sexuali sunt sintetizaţi în ţesuturile periferice din precursorii cu origine corticosuprarenală, cu excepţia unei contribuţii mici a testosteronului şi androstenodionei secretate de ovare şi glanda suprarenală. Aşadar, la femeile aflate în menopauză, aproape toţi steroizii sexuali activi sunt sintetizaţi în ţesuturile ţintă printr-un mecanism intracrin (sau autocrin). La barbaţii vârstnici, producţia intracrină de androgeni este de asemenea importantă; mai puţin de 50% dintre rezervele de androgeni derivă din producţia testiculară.

Rata ridicată a secreţiei precursorilor androgenici ai steroizilor sexuali la femei şi bărbaţi diferă de cea a animalelor de laborator, unde aceasta are loc exclusiv în gonade. La şoareci şi şobolani, administrarea pe termen lung a DHEA a prevenit obezitatea, diabetul zaharat, cancerul şi bolile de inimă, şi a intensificat funcţia imună. Aceste date pe animalele de experienţă au fost folosite pentru a argumenta că administrarea de DHEA la adulţi sau indivizii mai în vârsta prelungeşte durata vieţii şi poate fi un "elixir al tinereţii". Date care să susţină aceste beneficii sunt puţine şi controversate. Studiile epidemiologice indică într-adevăr un efect uşor cardioprotector al nivelurilor crescute de DHEA-S atât la femei, cât şi la bărbaţi. Parametrii funcţionali ai activităţilor din viaţa de zi cu zi la bărbaţii cu vârste de peste 90 ani au fost mai mici la cei cu concentraţiile serice cele mai mici de DHEA-S, iar la vârstnicii sănătoşi s-a observat o asociere între raportul cortizol/DHEA-S şi deficienţele cognitive.

Câteva studii controlate *placebo* au demonstrat că administrarea *per os* a DHEA a fost benefică. S-a demonstrat că tratamentul pe trei luni cu DHEA, 50 mg/zi la 20 adulţi sănătoşi, din care majoritatea nu erau în vârstă, a mărit concentraţia serică de DHEA şi DHEA-S la adulţii tineri, a crescut concentraţia de androgeni şi IGF-1, şi a mărit remarcabil starea de bine fizică şi psihică, la ambele sexe, fără modificarea libido-ului. Într-un studiu realizat ulterior pe 8 bărbaţi şi 8 femei, s-a demonstrat că acest tratament a crescut uşor masa corporală la ambele sexe, însă a mărit forţa musculară doar la bărbaţi. De asemenea, într-un studiu efectuat pe 280 femei şi bărbaţi cărora li s-a administrat 50 mg/zi DHEA sau *placebo* timp de un an, nu s-au observat efecte adverse. O creştere semnificativă a majorităţii parametrilor corelaţi cu libido-ul a fost observată la femeile în vârstă. Îmbunătăţirea aspectului pielii incluzând hidratarea, uscăciunea epidermică şi pigmentarea s-au observat, de asemenea, mai ales la femei. La femeile de peste 70 ani *turnover*-ul osos s-a îmbunătăţit uşor ca rezultat al creşterii activităţii osteoclastelor.

În alt test randomizat cu placebo ce a inclus 56 de persoane sănătoase, la care s-au administrat câte 50 mg de DHEA pe zi, timp de 6

Scanned with OKEN Scanner

luni, acest hormon a redus moderat dar semnificativ țesutul adipos din zona viscerală. Într-un alt studiu, dublu-orb, s-a constatatcă la femeile cu insuficienţă corticosuprarenală, administrarea de DHEA 50 mg/zi a readus la normal concentraţiile serice de DHEA, DHEA-S, androstendionă şi testosteron. DHEA a îmbunătăţit semnificativ starea generală de bine, inclusiv depresia şi anxietatea, interesul sexual şi satisfacţia în ceea ce priveşte aspectele fizice şi psihice ale sexualităţii.

În concluzie, DHEA-S este un precursor comun al producţiei hormonale locale periferice şi acţiunii estrogenilor şi androgenilor la vârstnici. Datele sugerează că nivelurile serice de estradiol (care pot fi un marker surogat ce ilustrează concentraţiile tisulare) şi concentraţiile serice de hormon luteinizant (care reflectă la nivel seric activitatea androgenică şi estrogenică) demonstrează importante corelaţii pozitive cu densitatea minerală osoasă, calitatea vieţii, declinul funcţiilor cognitive şi gradul de ateroscleroză. Nu se cunoaşte dacă o creştere a steroizilor sexuali indusă de administrarea pe termen lung a DHEA este sigură privind dezvoltarea cancerului ovarian, a celui de prostată sau a altor tipuri de cancer dependent de steroizi. În prezent, DHEA este folosit pe scară largă în Statele Unite ca tratament anti-aging "neaprobat". Fără un verdict ştiinţific, fără alte confirmări asupra beneficiilor aduse de DHEA la om, şi fără o mai bună înţelegere a eventualelor riscuri, recomandarea administrării de DHEA pentru prevenirea sau întârzierea consecinţelor fiziologice ale îmbătrânirii este deocamdată prematură.

15.5. Axa hipotalamus-hipofiză-somatomedine în îmbătrânire. Terapia de substituţie a hormonului de creştere (GH)

La om, procesul de îmbătrânire este asociat şi cu o diminuare a secreţiei hormonului somatotrop (hormonul de creştere -*Growth Hormone* sau GH) şi a concentraţiei de factor de creştere *insulin-like* (*Insulin-like Growth Factor*-1, IGF-1 sau somatomedina C) circulant- care mediază majoritatea efectelor anabolice ale GH. După vârsta de 60 de ani, secreţia de GH se află la jumătate din cea a unui adult tânăr şi doar la a-5-a parte din cea a *peak*-ului de secreţie observat la sfârşitul pubertăţii. Nivelurile de IGF-1, care reflectă secreţia de GH diminuează cu 10 procente per decadă.

Mecanismele responsabile de diminuarea secreţiei de GH cu vârsta sunt puţin cunoscute. Totuşi, se pare că această scădere nu este consecinţa unei sensibilităţi modificate a celulelor hipofizare somatotrope la retrocontrolul negativ exercitat de IGF-1 asupra secreţiei de GH. Sensibilitatea celulelor hepatice, secretoare de IGF-1 sub acţiunea GH nu

Scanned with OKEN Scanner

pare să fie modificată la subiectul vârstnic, deşi nivelurile circulante de proteină transportoare de GH (GHBP) scad cu vârsta. Nivelurile plasmatice ale proteinei circulante transportoare pentru IGF-1 (IGFBPs) sunt de asemenea modificate cu vârsta şi contribuie probabil la declinul concentraţiei de IGF-1.

Etiologia acestei diminuări cu vârsta este probabil multifactorială. Astfel, creşterea adipozităţii, în special a celei viscerale, cu vârsta, este un puternic inhibitor al secreţiei de GH. Rolul moleculelor semnal ale obezităţii - leptina şi celelalte adipocitokine- în acest proces este cercetat. Diminuarea sintezei de hormoni steroizi sexuali joacă de asemenea un rol în scăderea sintezei de GH cu vârsta. La femei, tratamentul de substituţie cu estrogeni după menopauză restaurează secreţia de GH. La bărbaţi, secreţia de GH se corelează pozitiv cu nivelurile plasmatice de testosteron. Diminuarea activităţii fizice şi perturbările ritmului somn-veghe, frecvente cu vârsta, ar putea, de asemenea, contribui la reducerea secreţiei de GH cu vârsta.Activitatea fizică este un stimulent puternic al axei somatotrope, iar secreţia de GH este declanşată de fazele profunde ale somnului.

Consecinţele diminuării sintezei de GH în cursul îmbătrânirii rămân neclare. Majoritatea anomaliilor atribuite deficienţei de GH la adult sunt similare celor induse de procesul de îmbătrânire: diminuarea masei musculare şi osoase, diminuarea performanţelor fizice, creşterea adipozităţii, creşterea nivelurilor plasmatice de colesterol, etc. Este deci tentantă atribuirea simptomelor îmbătrânirii relativei deficienţe în GH observată cu vârsta. Totuşi nu s-a demonstrat până în prezent că aceste schimbări sunt efectiv consecinţa diminuării secreţiei de GH.

Numeroşi alţi factori ar putea juca un rol deloc neglijabil în dezvoltarea acestor schimbări, cum ar fi: alte afecţiuni concomitente, medicaţie, malnutriţie, reducerea activităţii fizice, etc. Printre altele, reducerea secreţiei de GH odată cu vârsta ar putea reprezenta un fenomen de adaptare destinat să limiteze dezvoltarea diabetului zaharat, artrozei, hipertensiunii arteriale şi a cancerului, care sunt complicaţiile clasice ale excesului de GH manifestate în acromegalie.

Femeile şi bărbaţii vârstnici secretă GH mai puţin frecvent şi la amplitudine mai joasă decât tinerii. De fapt, secreţia de GH scade cu aproximativ 14% pe an la indivizii normali, în cursul îmbătrânirii. În paralel, nivelurile serice de IGF-1 sunt cu 20-80% mai mici la vârstnici faţă de tinerii adulţi. Ideea că aceasta scădere a GH şi a IGF-1 contribuie la reducerea capacităţii funcţionale la vârstnici (somatopauză) derivă din studii în care terapia de substituţie la adulţi cu deficit de GH a mărit masa musculară, forţa musculară, masa osoasă şi calitatea vieţii. Un efect benefic s-a observat şi la nivel lipidic, prin scăderea masei ţesutului adipos la aceşti

Scanned with OKEN Scanner

pacienţi. La pacienţii cu hipogonadism, deficienţa de GH poate fi considerată a fi un model al îmbătrânirii normale din cauză că unele procese catabolice primordiale în biologia îmbătrânirii pot fi reversibile prin substituţia GH.

Câteva studii privind relaţia dintre compoziţia organismului şi capacitatea funcţională şi concentraţiile serice de IGF-1 au relevat rezultate contradictorii. Într-un studiu pe indivizi sănătoşi făcând parte dintr-un interval larg de vârstă, s-a observat o legătură între capacitatea fizică şi nivelurile de IGF-1. Totuşi, nu s-a găsit nicio relaţie cu IGF-1 în grupul vârstnicilor activi la care s-au evaluat forţa de strângere a mâinii, performanţele fizice şi starea cognitivă.

Într-un studiu randomizat controlat realizat pe subiecţi de sex masculin, cu vârste cuprinse între 61 şi 81 ani cu concentraţii serice de IGF-I scăzute, s-a observat că tratamentul cu GH (30 µg/kg corp, de trei ori pe săptămână timp de 6 luni) a readus nivelul de IGF-1 la normal. În grupul tratat, masa corporală s-a mărit cu 8,8% şi densitatea osoasă vertebrală a crescut cu 1,6%. Aceste schimbări au produs o întoarcere în timp cu 10-20 ani, când nivelurile serice de IGF-1 ale pacienţilor se aflau la această valoare. Totuşi, în următoarele 12 luni ale studiului, efectele pozitive semnificative asupra densităţii minerale osoase s-au pierdut.

În ultimii ani, a devenit clar faptul că administrarea de GH la pacienţi vârstnici cauzează frecvent efecte adverse acute precum sindromul de tunel carpian, ginecomastie, retenţie a fluidelor şi hiperglicemie, efecte care au fost suficient de severe încât un număr apreciabil de subiecţi să renunţe la acest tratament. Cel mai dezamăgitor aspect a fost că, în urma administrării de GH, nu s-a observat nici un efect pozitiv asupra forţei musculare, a consumului maxim de oxigen sau a capacităţii funcţionale.

În contrast cu aceste rezultate, atunci când administrarea de GH a fost combinată cu antrenamente fizice de rezistenţă, s-a observat un efect pozitiv asupra masei musculare şi a forţei musculare, dar care nu a fost diferită de lotul *placebo*, ceea ce sugerează că tratamentul cu GH nu a suplimentat efectele benefice ale exerciţiilor fizice. De asemenea, au fost studiate efectele combinării GH cu steroizii sexuali la femei şi bărbaţi vârstnici. O creştere uşoară a masei corporale fără ţesutul adipos (*lean body mass*- LBM) şi a forţei musculare a fost observată la barbaţii vârstnici, însă s-au remarcat şi numeroase efecte adverse.

Alte studii au demonstrat că doze farmacologice de GH au prevenit efectele de scădere acută a masei musculare. Aşadar este necesară confirmarea beneficiilor tratamentului cu GH înainte de a ocupa un loc în terapia stărilor acute catabolice la vârstnicii cu fragilitate.

Alte componente din reechilibrarea axei GH/IGF-1 sunt eficiente în activarea secreţiei de GH şi IGF-1. Derivaţii activi ai liberinei peptidice

Scanned with OKEN Scanner

hipotalamice (GH-RH), administrați de două ori pe zi subcutanat timp de 14 zile la vârstnicii de 70 de ani sănătosi, au crescut nivelurile de GH și IGF-1 la valorile normale pentru vârsta de 35 ani.

Aceste studii sugerează că somatopauza este determinată în principal de către hipotalamus și că celulele somatotope pituitare își mențin capacitatea de a sintetiza și de a secreta niveluri ridicate de GH.

Peptidele ce eliberează GH (*growth hormone releasing peptides*, GHRP) sunt oligopeptide cu un efect mai puternic de eliberare a GH, ce au fost obținute prin sinteză. Efectele lor asupra secreției de GH sunt mediate prin receptori endogeni specifici. Analogii nonpeptidici (de exemplu MK-677) au un efect puternic de eliberare al GH, restabilind la bărbații în vârstă, secreția de IGF-I la nivelurile tipice ale bărbaților tineri. Administrarea orală pe termen lung a MK-677 la indivizii vârstnici a crescut masa musculară, dar nu și forța musculară. Dacă acești derivați activi, GHRP, se dovedesc a fi specifici pentru eliberarea GH, ei ar putea fi o alternativă interesantă la administrarea subcutanată de GH pentru studiul reversării somatopauzei, prevenirea fragilității și reversarea catabolismului acut (catabolism proteic intens, cu pierdere în greutate).

O problemă importantă pentru pacienții vârstnici a devenit siguranța la creșterea nivelurilor de GH și IGF-1 deoarece există observații ce corelează nivelurile serice de IGF-1 cu riscul de cancer. Indivizii de vârste adulte cu niveluri ridicate de IGF-1, prezită un risc ridicat de a face cancer de prostată, de colon și de sân. Aceste studii epidemiologice împreună cu datele experimentale, sugerează că sistemul IGF-1 este implicat în dezvoltarea și progresia tumorilor. Totuși nu au fost stabilite relații cauzale între nivelurile de IGF-1 și riscul apariției cancerului, iar posibilele intervenții medicale cu scopul de a mări bioactivitatea IGF-1 la pacienții vârstnici se vor desfășura în cele mai multe cazuri spre sfârșitul vieții, pentru a limita timpul de dezvoltare și progresia tumorilor.

În concluzie, în timpul procesului de îmbătrânire, activitatea biologică a axei GH/IGF-1 scade. Nu este clar dacă schimbările în compoziția corpului și capacitățile funcționale sunt legate direct de aceste schimbări. Administrarea de GH la adulții vârstnici duce la o creștere a masei musculare și la o scădere apreciabilă a masei țesutului adipos. Totuși, rezultatele modeste ale tratamentului cu GH de a îmbunătăți forța musculară și capacitățile funcționale la bătrâni, în ciuda restaurării concentrațiilor de IGF-1 circulante la valorile normale (prezentate de adulți tineri), limitează aplicațiile acestuia. Mai mult, majoritatea tratamentelor cu GH produc reacții adverse apreciabile, iar siguranța pe termen lung cu privire la dezvoltarea tumorilor și progresia acestora rămâne incertă. În schimb,

Scanned with OKEN Scanner

hormonul hipotalamic (GHRP) şi derivaţii orali analogi sunt capabili să readucă nivelurile de GH şi IGF-1 la valori normale, la populaţia în vârstă.

În viitorul apropiat, studiile clinice cu astfel de molecule active la subiecţii vârstnici cu semne de fragilitate sau la indivizii cu valori clar scăzute de IGF-1, sau ambele, vor clarifica rolul precis al axei GH/IGF-1, în procesul de îmbătrânire. În astfel de studii, accentul trebuie pus pe aspectele legate de siguranţă. În prezent, sunt prea puţine dovezi pentru a recomanda intervenţii medicale asupra axei GH/IGF-1 la pacienţii vârstnici sănătoşi. Numai pacienţii în vârstă cu deficienţe ale GH produse de boli organice precum adenoame pituitare, pot beneficia de pe urma tratamentului de substituţie cu GH.

15.6. Axa hipotalamus-hipofiză-glandă tiroidă în îmbătrânire

Perturbările în funcţionarea axei hipofizar-tiroidiene se semnalează cel mai adesea la pacienţii vârstnici: la subiecţii sănătoşi nivelul de tiroxină (T_4) este nemodificat, iar concentraţia de T_3 este uşor scăzută faţă de adulţi. Raportul seric T_3/T_4 tinde, de asemenea, să fie scăzut la persoanele aflate în decada a 8-a sau a 9-a de vârstă, iar cantitatea de TSH secretată zilnic este micşorată. Deşi aceste modificări în îmbătrânire se aseamănă cu cele care au loc la subiecţii bolnavi, concentraţiile serice de rT_3 (*reverse* T_3) nu sunt nici măcar apropiate de cele ale pacienţilor spitalizaţi, şi nu s-a clarificat încă dacă reducerea nivelului de T_3 este patologică sau fiziologică. Terapia de substituţie hormonală tiroidiană devine necesară abia din a 8-a decadă a vieţii.

Odată cu îmbătrânirea are loc o scădere a ratei de sinteză a tiroxinei, echilibrată de încetinirea *clearance*-ului plasmatic astfel încât nivelul de tiroxină în sânge să rămână neschimbat. Totodată are loc o scădere nesemnificativă a triiodotironinei (T_3). Nivelurile de TSH sunt neschimbate, însă un hipotiroidism incipient are loc la 2,7-3,5%din bărbaţii vârstnici şi la 7,1-17,6% din femeile în vârstă.

De asemenea, odată cu îmbătrânirea cresc nivelurile de anticorpi ai peroxidazei tiroidiene. Există studii care susţin că hormonii tiroidieni tind să fie mai puţin capabili de activarea unor căi de semnalizare specifice pentru funcţia tiroidiană. Excesul sau deficienţa hormonilor tiroidieni sunt două exemple clasice a prezentării atipice a bolilor la vârstnici. O tireotoxicoză moderată este prezentă la 7% dintre persoanele în vârstă care prezintă blefaroptoză, pierdere în greutate, anorexie, fibrilaţie atrială, insuficienţă cardiacă congestivă, slăbiciune musculară şi depresie. Tiroidita autoimună produce cel mai adesea hipotiroidism la vârstnici. Semnele şi simptomele

Scanned with OKEN Scanner

timpurii ale hipotiroidismului cel mai adesea nu se disting de manifestările nespecifice care se observă de obicei la persoanele în vârstă fără afecţiuni tiroidiene. Aşadar, hipotiroidismul timpuriu presupune un diagnostic biochimic la pacienţii vârstnici.

Persoanele în vârstă prezintă de obicei sindromul reducerii T_3 sau sindrom eutiroidian. La aceşti pacienţi, nivelul de T_3 este marcant redus, iar nivelul de tiroxină poate fi normal sau scăzut. De asemenea, nivelul de TSH poate fi scăzut, fie neschimbat sau mărit. Momentan nu există nicio dovadă a faptului că terapia de substituţie tiroidiană ar îmbunătăţii aceste disfuncţii. Vârstnicilor le este recomandată de obicei o doză mai mică de hormon de substituţie tiroidian faţă de persoanele mai tinere din cauza *clearance*-ului plasmatic încetinit.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal, *Mech Ageing Dev.*, 2019 Mar;178:46-63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004. Epub 2019 Jan 14.

Ahima RS, Revisiting leptin's role in obesity and weight loss, *J. Clin. Invest.*, 2008,118, 2380–2383.

Ahima RS, Linking adiponectin to proteinuria, *J. Clin. Invest*,2008, 118:1619–1622.

Ahima RS, Body Fat, Leptin, and Hypothalamic Amenorrhea, *N Engl J Med*, 2004, 351, 10, 959-962.

Asfandyar KN, Sanjay K, Awais I, Aliya I, Thyroidology over the ages, *Indian J Endocrinol Metab.*, 2011 Jul; 15(Suppl2): S121–S126.

Arcasoy MO, Non-erythroid Effects of Erythropoietin, *Haematologica*, 2010;95(11):1803-5.

Bei ES, Salpeas V, Alevizos B, Anagnostara C, Pappa D, Moutsatsou P, Pattern of heat shock factor and heat shock protein expression in lymphocytes of bipolar patients: increased HSP70-glucocorticoid receptor heterocomplex., *J Psychiatr Res.*, 2013, Nov;47(11):1725-36. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.018.

Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W, A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis, *Curr Biol*, 1996, 6:1170–80, doi:10.1016/S0960-9822(02)70684-2.

Binet, C, Hématologie, Elsevier Masson, 2011, ISBN-13 : 978-2294712234

Blalock JE, A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems, *Physiol Rev*, 1989, 69:1–27.

Blalock JE, Shared ligands and receptors as a molecular mechanism for communication between the immune and neuroendocrine systems, *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 741:292–8. doi:10.1111/j.1749-6632.1994.tb23112.x.

Scanned with OKEN Scanner

Blüher M, Williams CJ, Klöting N, Hsi A, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Berndt J, Schön MR, Wolk A, Stumvoll M, Mantzoros CS, Gene Expression of Adiponectin Receptors in Human Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Is Related to Insulin Resistance and Metabolic Parameters and Is Altered in Response to Physical Training, *Diabetes Care*, 2007, 30:3110–3115.

Bunn HF, Erythropoietin, *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, Mar 1;3(3):a011619. doi: 10.1101/cshperspect.a011619.

Bürkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hoeijmakers JH, Toussaint O, Grubeck-Loebenstein B, Mocchegiani E, Collino S, Gonos ES, Sikora E, Grădinaru D, Dollé M, Salmon M, Kristensen P, Griffiths HR, Libert C, Grune T, Breusing N, Simm A, Franceschi C, Capri M, Talbot D, Caiafa P, Friguet B, Slagboom PE, Hervonen A, Hurme M, Aspinall R. MARK-AGE biomarkers of ageing, *Mech Ageing Dev.*, 2015, 151:2-12.

Carr DJJ, Blalock JE, Neuropeptide hormones and receptors common to the immune and neuroendocrine systems: bidirectional pathway of intersystem communication, In: *Psychoneuroimmunology*. Ader R, Felten DL, Cohen N, editors. (Vol. 2), San Diego, CA: Academic Press, 1991, p. 573–88.

Chakraborti CK, Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity. *World J Diabetes*, 2015;6(15):1296-1308. doi:10.4239/wjd.v6.i15.1296.

Chahal HS, Drake WM, The endocrine system and ageing, *J Pathol*, 2007; 211: 173–180.

Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T., Henry R.R.,Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone?, *Diabetes Care*, 2003, 26:2442-2450.

Chehab FF, Lim ME, Lu R, Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin, *Nat Genet*, 1996, 12:318–20. doi:10.1038/ng0396-318.

Cipolla-Neto J, Amaral FG, Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights, *Endocrine Reviews*, 2018, 39: 990 – 1028.

Costa RM, Neves KB, Tostes RC, Lobato NS, Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity, *Front Physiol*, 2018, Mar 21;9:253. doi: 10.3389/fphys.2018.00253.

Scanned with OKEN Scanner

De Meyts P, The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network [Updated 2016 Apr 27], In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000, Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ books/NBK378978/.

D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ, The glucoregulatory actions of leptin, *MolMetab*, 2017, May 4;6(9):1052-1065, doi: 10.1016/j.molmet.2017.04.011.

Dinu V, Truţia E, Popa-Cristea E, Popescu A, Biochimie medicală – mic tratat, Editura Medicală, Bucureşti, 2002.

Dawson TM, Preconditioning-mediated neuroprotection through erythropoietin?, *Lancet*, 2002, Jan 12;359(9301):96-7, doi: 10.1016/S0140-6736(02)07335-X. Erratum in: Lancet 2002 May 18;359(9319):1782.

Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, Beuschlein F, Boehm BO, The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend?, *Horm Metab Res*, 2020, May;52(5):257-263. doi: 10.1055/a-1155-0501.

Drăgoi CM, Tryptophan, serotonin, melatonin – the spectacular triad: physiological, pathological and therapeutic implications of some bio-compounds with indolic structure, LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013, ISBN-10: 3659404934, ISBN-13: 978-3659404931.

Drăgoi CM, Nicolae AC, Melatonin, the integrative molecule within the human architecture, *Melatonin. Molecular Biology, Clinical and Pharmaceutical Approaches*, edited by Drăgoi C.M. and Nicolae A.C., InTech - Rijeka, Croatia, 2018, ISBN: 978-1-78984-504-4.

Drăgoi CM, Arsene A, Dinu-Pirvu CE, Dumitrescu IB, Popa DE, Burcea Dragomiroiu GTA, Udeanu DI, Timnea O, Nicolae AC, Melatonin, a silent regulator of the glucose homeostasis, *Carbohydrate* edited by Caliskan M., Kavaklı H., Öz G.C., InTech - Rijeka, Croatia, 2017, ISBN 978-953-51-5023-7.

Engler KL, Rudd ML, Ryan JJ, Stewart JK, Fisher-Stenger K, Autocrine actions of macrophage-derived catecholamines on interleukin-1h, *J Neuroimmunol*, 2005, 160:87–91. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.11.005.

Scanned with OKEN Scanner

Fang H, Judd RL, Adiponectin Regulation and Function, *Compr Physiol*, 2018, Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.

Ferrier D.R. Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry Seventh Edition, Wolters Kluwer 2017

Fox SI, Human Physiology, 8th Edition, McGraw-Hill Companies, Boston, MA, 2004, ISBN:0072852933.

Friedman JM, Halaas JL, Leptin and the regulation of body weight in mammals, *Nature*, 1998, 395:763–70. doi:10.1038/27376.

Ghazi L, Drawz P, Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy. *F1000Res*. 2017;6:F1000 Faculty Rev-297. Published 2017 Mar 21. doi:10.12688/f1000research.9692.1.

Grădinaru D, Khaddour H, Margină D, Ungurianu A, Borşa C, Ionescu C, Prada GI, Usher J, Elshimali Y. Insulin-Leptin Axis, Cardiometabolic Risk and Oxidative Stress in Elderly with Metabolic Syndrome, Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2018, 126(07): 445-452.

Grădinaru D, Margină D, Borşa C, Ionescu C, Ilie M, Costache M, Dinischiotu A, Prada GI. Adiponectin: possible link between metabolic stress and oxidative stress in the elderly, Aging Clinical and Experimental Research, 2017, 29(4):621-629.

Grădinaru D, Margină D, Ilie M, Borşa C, Ionescu C, Prada GI. Correlation between erythropoietin serum levels and erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation in elderly with type 2 diabetes, Acta Physiologica Hungarica, 2015, 102(4):400-8.

Hadden JW, Thymic endocrinology, *Int J Immunopharmacol*, 1992, Apr;14(3):345-52. doi: 10.1016/0192-0561(92)90163-f.

Harper's Illustrated Biochemistry, 31th edition, McGraw-Hill Education2018

Hood S, Amir S, The aging clock: circadian rhythms and later life, *J Clin Invest*, 2017;127(2):437–446.

Scanned with OKEN Scanner

Hutchison KA, Dittmar KD, Czar MJ, Pratt WB, Proof that hsp70 is required for assembly of the glucocorticoid receptor into a heterocomplex with hsp90, *J Biol Chem*, 1994, Feb 18;269(7):5043-9.

Hutchison KA, Scherrer LC, Czar MJ, Stancato LF, Chow YH, Jove R, Pratt WB, Regulation of glucocorticoid receptor function through assembly of a receptor-heat shock protein complex, *Ann N Y Acad Sci*, 1993, Jun 11;684:35-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb32269.x.

Jelkmann W, Bohlius J, Hallek M, Sytkowski AJ, The erythropoietin receptor in normal and cancer tissues, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2008, 67 (1): 39–61.

Jelkmann W, Erythropoietin after a century of research: younger than ever, *Eur J Haematol*, 2007, 78 (3): 183–205.

Jelkmann W, Erythropoietin, *J Endocrinol Invest*, 2003; 26:832-837.

Jelkmann W, Physiology and Pharmacology of Erythropoietin, *Transfus Med Hemother*, 2013;40:302–309

Johns JR, Platts JA, Theoretical insight into the antioxidant properties of melatonin and derivatives, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, 12, 7820.

Joyeux-Faure, M, Cellular protection by erythropoietin: new therapeutic implications?, *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 323, 759–762.

Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G, Adiponectin Expression From Human Adipose Tissue Relation to Obesity, Insulin Resistance, and Tumor Necrosis Factor-α Expression, *Diabetes*, 2003, 52:1779-1785.

Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S,Funahashi T, Matsuzawa Y, Association of Adiponectin Mutation With Type 2 Diabetes A Candidate Gene for the Insulin Resistance Syndrome, *Diabetes*, 2002, 51:2325-2328.

Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E, Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors, *World J Diabetes*, 2016, Jan 10;7(1):1-7. doi: 10.4239/wjd.v7.i1.1.

Scanned with OKEN Scanner

Seki H, Tani Y, Arita M, Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1, *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, Sep;89(3-4):126-30, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2009.03.002.

Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, Pinton P, Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care, *Cell Death Dis*, 2019, Apr 8;10(4):317, doi: 10.1038/s41419-019-1556-7.

Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM, ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor, *Trends Pharmacol Sci*, 2004;25(6):291-294, doi:10.1016/j.tips.2004.04.001.

Vardas K, Ilia S, Sertedaki A, et al., Increased glucocorticoid receptor expression in sepsis is related to heat shock proteins, cytokines, and cortisol and is associated with increased mortality, *Intensive Care Med Exp*, 2017;5(1):10, doi:10.1186/s40635-017-0123-8.

Velloso LA, Savino W, Mansour E, Leptin action in the thymus, *Ann N Y Acad Sci*, 2009, Feb;1153:29-34, doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03973.x.

Wahren J, Kallas A, Sima AA, The clinical potential of C-peptide replacement in type 1 diabetes, *Diabetes*, 2012;61(4):761-772, doi:10.2337/db11-1423.

Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson BL, Rigler R, Jörnvall H, Role of C-peptide in human physiology, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, May;278(5):E759-68, doi: 10.1152/ajpendo.2000.278.5.E759.

Wang ZV, Scherer PE, Adiponectin, the past two decades, *J Mol Cell Biol*, 2016, Apr;8(2):93-100, doi: 10.1093/jmcb/mjw011.

Weylandt KH, Chiu CY, Gomolka B, Waechter SF, Wiedenmann B, Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvin and protectin formation, *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2012, Mar;97(3-4):73-82, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.01.005.

Yashin AI, Arbeev KG, Akushevich I, et al, Exceptional survivors have lower age trajectories of blood glucose: lessons from longitudinal data, *Biogerontology*, 2010;11(3):257-265, doi:10.1007/s10522-009-9243-1.

Zhang Y, Chua S Jr., Leptin Function and Regulation, Compr Physiol, 2017, Dec 12;8(1):351-369, doi: 10.1002/cphy.c160041.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre toți constituenții vitali ai organismului uman, HORMONII sunt biomoleculele cele mai interesante pentru profesia de FARMACIST.

Ce anume „apropie" atât de mult hormonii de MEDICAMENTE? Mecanismul lor complex de acțiune, impactul pe care îl au asupra proceselor metabolice și fiziologice, concentrația infinitezimală la care acționează și faptul că, în anumite situații patologice, hormonii pot fi chiar utilizați ca medicamente.

Marea provocare constă în armonizarea terapiilor cu sistemul integrat hormonal, astfel încât să fie menținut echilibrul natural al organismului viu.

ISBN 978-606-28-1252-2
9 786062 812522
www.editurauniversitara.ro

Scanned with OKEN Scanner